

Denis Valečić

# **Terapijske mogućnosti liječenja astme s osvrtom na liječenje u dječjoj populaciji**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 1 Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na zavodu za Farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

*Neizmjerne se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na uloženom trudu, strpljenju i savjetima koji su mi neizmjerne pomogli pri izradi ovog diplomskog rada. Veliko hvala obitelji, prijateljima i kolegama sa fakulteta na podršci tijekom cijelog studiranja.*

## Sadržaj

<b>1.Uvod</b>	1
1.1 Definicija astme	1
1.2 Epidemiologija astme	1
1.3 Etiologija astme	3
1.4 Patofiziologija	7
1.5. Dijagnoza i klasifikacija	11
1.6. Nefarmakološke mjere liječenja	23
<b>2. Obrazloženje teme</b>	27
<b>3. Materijali i metode</b>	28
<b>4. Rezultati i rasprava</b>	29
4. 1. Farmakoterapija astme	29
4.2. Stupnjevito liječenje astme	29
4.3. Liječenje egzacerbacija astme	34
4.4. Glukokortikosteroidi	37
4.5. Agonisti $\beta_2$ -adrenergičkih receptora	45
4.6. Antagonisti muskarinskih receptora (antikolinergici)	48
4.7. Modifikatori leukotriena	50
4.8. Metilksanteni	53
4.9. Kromoni	55
4.10. Monoklonska protutijela	56
<b>5. Zaključci</b>	58
<b>6. Literatura</b>	59
<b>7. Sažetak/Summary</b>	68

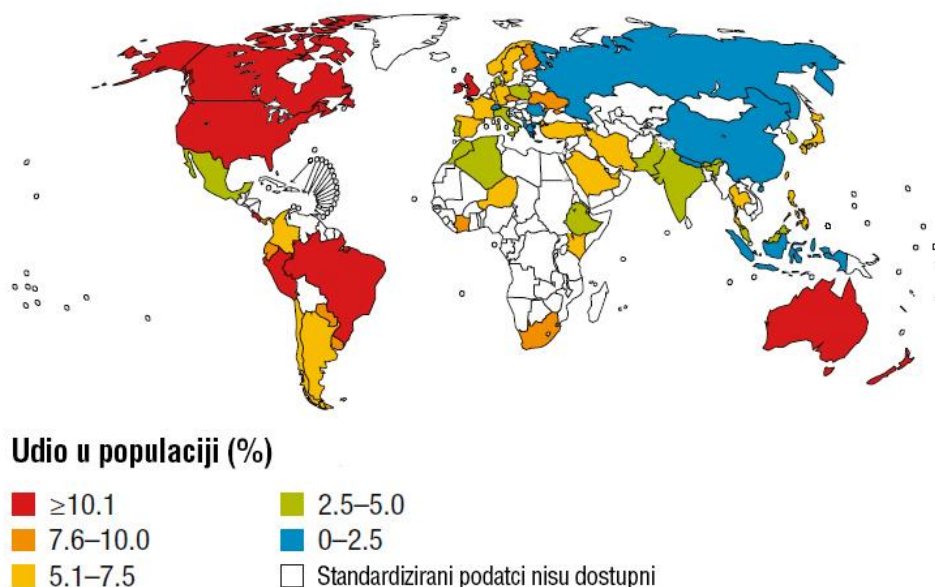
# 1.Uvod

## 1.1 Definicija astme

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva izrazito komplicirane etiologije, karakterizirana varijabilnim i ponavljajućim simptomima. Glavne karakteristike astme – opstrukcija i upala dišnih puteva te bronhalna preosjetljivost – uzrokuju njene karakteristične simptome ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)). Tipični simptomi astme su kašalj, dispneja odnosno teškoće pri disanju, bol i stezanje u prsištu te piskanje (eng. *wheezing*, zvuk koji nastaje zbog izmijenjenog protoka zraka kroz dišne puteve; protok je u normalnim dišnim putevima laminaran dok je u osoba sa bronhoopstrukcijom turbulentan) koje se najčešće javlja tijekom izdisaja. Patofiziologija astme vrlo je komplicirana te u njoj sudjeluju razne vrste stanica imunskog sustava kao što su T-limfociti, makrofagi, eozinofili, mastociti te stanice epitela dišnog sustava ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)).

## 1.2 Epidemiologija astme

Astma je jedna od najvažnijih kroničnih bolesti na svijetu te je veliki teret za zdravstveni sustav i svjetsku ekonomiju. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), godišnje se na astmu potroši oko 56 milijardi dolara što uključuje cijenu liječenja te indirektno gubitke povezane sa smanjenom produktivnosti (Barnett i Nurmagambetov, 2011). Najčešće se javlja u razvijenim zemljama, ali je učestalost astme u porastu i u zemljama u razvoju (Bernstein i Levy, 2014). To je najčešća dječja kronična bolest te je česti uzrok izostajanja iz škole, medikacije i hospitalizacije djece. Pretpostavlja se da u cijelom svijetu od astme boluje oko 300 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će broj ljudi koji boluje od astme narasti na 400 milijuna do 2025. godine ([www.who.int](http://www.who.int)). Oko 250,000 ljudi godišnje umre od posljedica astme ([www.who.int](http://www.who.int)). Učestalost astme iznosi između 1 i 18% populacije u različitim zemljama svijeta ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Pri tome je astma najčešća u zemljama engleskog govornog područja kao što su Ujedinjeno Kraljevstvo (UK), Novi Zeland, Australija, SAD te u zemljama Južne Amerike. Suprotno tome, rjeđe se javlja u zemljama Mediterana, istočne Europe, Azije i Afrike (slika 1).



**Slika 1. Prikaz učestalosti astme u svijetu** ([www.who.int](http://www.who.int))

Astma se najčešće javlja u djetinjstvu, a simptomi bolesti najizraženiji su u dobi od 5 godina ili u adolescenciji (Bernstein i Levy, 2014). U ranoj se dobi dvostruko češće javlja u dječaka, vjerojatno zbog fiziološki užih dišnih putova i povećanog mišićnog tonusa. Međutim, to se obilježje gubi nakon 10. godine života pa u pubertetu i odrasloj dobi od astme češće obolijevaju žene ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Najopsežnija epidemiološka studija o prevalenciji atopijskih bolesti i astme u djece je studija ISAAC (eng. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) uspostavljena prije 20 godina. Najviša je prevalencija astme u razvijenim zemljama engleskog govornog područja te u nekim regijama Južne Amerike (više od 20%). Najniža (manja od 5%) prevalencija astme zabilježena je u zemljama istočne Europe, Indoneziji, Grčkoj, Kini, Etiopiji, Tajvanu i Indiji. Hrvatski su alergolozi do sada opisali prevalenciju astme prema ISAAC studiji u tri hrvatske regije: Zagreb (6,02%), Međimurje (5,1%) i Primorsko-goranska županija (8,4%) (Popović-Grle, 2013).

### 1.3 Etiologija astme

Nastanak i razvoj astme uvjetovan je brojnim čimbenicima. Na razvoj bolesti, ali i odgovor bolesti na terapiju, utječu brojni čimbenici iz okoliša u kombinaciji s genetskim čimbenicima. Međuodnos okolišnih i genetskih čimbenika nije u potpunosti razjašnjen te se još provode brojna istraživanja na tu temu. U osnovi, razvoj astme može se opisati kao utjecaj vanjskih čimbenika na genetski podložnu osobu. Nastanak bolesti prije 12. godine života najčešće se pripisuje genetskim, a nakon 12. okolišnim čimbenicima (Tan i sur., 2015). Faktori rizika za razvoj astme su brojni: alergeni iz okoliša (prašina, alergeni životinja, posebice mačke i psa, plijesan, pelud i sl.), virusne infekcije dišnog sustava, kronični sinusitis i rinitis, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), osjetljivost na aspirin ili druge nesteroidne protuupalne lijekove, primjena  $\beta$ -blokatora, onečišćeni zrak, duhanski dim, stres, pretilost itd (www.medscape.com).

Najčešći okolišni čimbenici koji utječu na razvoj astme jesu alergeni i virusne infekcije dišnog sustava. Prisutnost alergena dovodi do trajne upale dišnih puteva i do moguće egzacerbacije astme (Ahluwalia i Matsui, 2011). Brojne respiratorne infekcije tijekom djetinjstva su povezane sa nastankom astme, najčešće su to infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV), humanim rinovirusom te virusom parainfluence (Bernstein i Levy, 2014). Pokazano je da je novootkriveni genotip rinovirusa, humani rinovirus C (HRVC), često prisutan u djece s akutnim napadajima astme, te da je njegova prisutnost u dišnom sustavu povezana s težim oblicima astme (Bizzintino i sur., 2011). Osim virusnih infekcija, razvoj astme povezan je i s respiratornim infekcijama vrsta *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia* (Martin i sur., 2001). Osim respiratornih infekcija, infekcije sinusa i nosne sluznice (sinusitis) također su povezane s razvojem astme ili s pogoršanjem simptoma bolesti (www.medscape.com). Prisutnost kiseline u distalnom dijelu jednjaka ili mikroaspiracija kiselog sadržaja želuca može dovesti do povećane reaktivnosti dišnih puteva pa terapija GERB-a može pomoći pri smanjenju simptoma astme (www.medscape.com). Prema GINA smjernicama antirefluksna terapija se ne preporuča pacijentima sa astmom koji nemaju simptome GERB-a.

Astma uzrokovana vježbanjem (eng. *exercise-induced asthma*) je oblik bolesti pri kojem vježbanje ili teška fizička aktivnost dovode do akutne bronhokonstrikcije. Bronhokonstrikcija se tipično razvija 5 – 10 minuta nakon kraja vježbanja, rijetko nastaje tijekom vježbanja i simptomi najčešće spontano nestaju nakon 30 do 45 minuta ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Uglavnom se javlja kod osoba s već dijagnosticiranom bolesti, ali se može javiti i kod osoba s normalnom plućnom funkcijom. Patogeneza ovog oblika astme nije u potpunosti razjašnjena. Moguće je da povećan gubitak vode i topline iz dišnih puteva uslijed ubrzane ventilacije tijekom vježbanja dovode do bronhokonstrikcije. Kako voda isparava sa površine dišnih puteva tako se osmotskim putem voda gubi iz epitelnih stanica što dovodi do smanjenja njihovog volumena. Pretpostavlja se da smanjenje volumena dovodi do otpuštanja proupalnih medijatora koji uzrokuju bronhokonstrikciju (Anderson i Daviskas, 2000). Glavni čimbenici koji pridonose nastanku ovog oblika bolesti su: hladan i suh zrak, onečišćeni zrak, kontrola postojeće astme, izloženost alergenima i postojeća respiratorna infekcija. Ovaj oblik astme češće se dijagnosticira djeci zbog povećane fizičke aktivnosti ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)).

Aspirinom uzrokovana astma, koja se još naziva i Samterova trijada ili Samterov sindrom, oblik je bolesti povezan s primjenom različitih nesteroidnih protuupalnih lijekova, ne samo aspirina. Ovaj oblik astme popraćen je osjetljivošću na aspirin, kroničnim rinosinuitisom i nosnim polipima. Prisutan je u 7% odraslih pacijenata s blažim oblicima astme te u 15% pacijenata s teškom astmom (Rajan i sur., 2015). Češći je u odraslih nego u djece. Ingestija aspirina, nakon 30 do 60 min, dovodi do razvoja brojnih respiratornih reakcija uključujući rinitis, laringospazam i bronhospazam. Ovaj oblik astme nastaje zbog povećane sinteze proupalnih cisteinil leukotriena (LT). Inhibicijom aktivnosti ciklooksigenaze 1 (COX1) smanjuje se pretvorba arahidonske kiseline u tromboksan i prostaglandine (PG) a povećava se sinteza leukotriena koji povećavaju upalu u dišnim putevima (Narayanankutty i sur., 2013). Osim povećane sinteze LT, patofiziologiji ovog oblika astme pridonosi i smanjeno stvaranje nekih produkata COX1 enzima, osobito PGE2. On inhibira enzime 5-LO (5-lipooksigenaza) i FLAP (eng. *5-lipoxygenase activating protein*) koji sudjeluju u sintezi snažnih proupalnih medijatora. Smanjena koncentracija PGE2 također doprinosi destabilizaciji mastocita i do otpuštanja histamina i triptaza (Stevenson i Szczeklik, 2006). Lijekovi koji su selektivni za COX2 enzim, kao što su rofekoksib ili celekoksib, nisu povezani s ovim oblikom astme (Senna i sur., 2004). Jedna je epidemiološka studija pokazala da primjena paracetamola može povećati rizik od nastanka astme (Beasley i sur., 2011), ali nema kliničkih studija koje to potvrđuju.

Neke studije pokazuju kako primjena paracetamola tijekom trudnoće može povećati rizik nastanka astme u djece, ali je potrebno više istraživanja na tu temu (Eyers i sur., 2011). Najbolji oblik liječenja ovog oblika astme jest izbjegavanje primjene tih lijekova, ali je liječenje moguće antagonistima leukotriena kao što je montelukast. Još jedan oblik liječenja je i desenzitizacija na aspirin primjenom postupno većih doza aspirina u kontroliranom medicinskom okruženju, to dovodi do nestanka simptoma astme vezanih uz primjenu aspirina (Berges-Gimeno i sur., 2003).

Astma povezana s radom (eng. *work-related asthma*) dijeli se u dvije kategorije: profesionalna astma (eng. *occupational asthma*) i radom pogoršana astma (eng. *work-exacerbated asthma*) (Henneberger i sur., 2011). Profesionalna je astma uzrokovana izlaganjem raznim okolišnim čimbenicima na radnom mjestu, dok je radom pogoršana astma već postojeća astma pogoršana uvjetima na radnom mjestu. Astma povezana s radom čini 10 – 25% svih slučajeva astme u odraslih u Europi (Moscato, 2013). Patogeneza ove astme uključuje kombinaciju izloženosti iritansima i alergenima na poslu. Izloženost visokim koncentracijama oksidansa kao što su ozon, sumporov dioksid, dušikov dioksid te klor, dovodi do hiperreaktivnosti i remodeliranja dišnih puteva, što su promjene karakteristične za astmu (Henneberger i sur., 2011). Preko 300 različitih tvari je do sada povezano s astmom uzrokovanom radom, najčešća zanimanja povezana s ovim oblikom astme su rad u poljoprivredi i stočnoj industriji, rad s laboratorijskim životinjama te rad na proizvodnji plastike ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Utjecaj pretilosti i prehrane na astmu nije u potpunosti razjašnjen. Postoje neke studije koje povezuju astmu s abnormalnim metabolizmom lipida i glukoze (Cottrell, 2011). Premda još nije do kraja razjašnjeno koji mehanizam povezuje pretilost i astmu, pokazano je da osobe s visokim indeksom tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) imaju lošiju kontrolu bolesti, te da smanjenje tjelesne mase dovodi do bolje kontrole simptoma (Juel, 2012). Nadalje, postoje podaci koji ukazuju da je pretilost majke u trudnoći povezana s povećanim rizikom razvoja astme u djeteta; porast za 1 kg/m<sup>2</sup> BMI povećava rizik astme za 2 do 3% (Forno, 2014). Studije o tome kako dojenje utječe na astmu su dvojbene. Jedna metaanaliza (Brew, 2011) navodi kako nema dokaza o protektivnom učinku, dok je druga studija (Lodge, 2015) pronašla dokaze o pozitivnom učinku dojenja na astmu. Zbog toga ne treba savjetovati roditeljima da će dojenje spriječiti razvoj astme, ali dojenje svakako treba poticati zbog općeg pozitivnog učinka na zdravlje djeteta ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).



Unos vitamina D i vitamina E povezan je s manjim rizikom piskanja u djece ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Nedavna je studija pokazala da unos vitamina D također smanjuje nastanak teških egzacerbacija za 37% ([www.pharmaceutical-journal.com](http://www.pharmaceutical-journal.com)).

Osim okolišnih čimbenika na razvoj astme uvelike utječu i brojni genetski čimbenici. Istraživanja koja su uključivala jednojajčane blizance su pokazala da je 50% uzroka astme vezano uz genetske čimbenike (Patiño, 2001). Ne postoji jedan "gen za astmu" nego brojni geni sudjeluju u njenom nastanku, a njihova se uloga još uvijek istražuje. Do sada je poznato preko 100 gena koji su povezani s nastankom nekog oblika astme (Yeatts i sur., 2006). U najosjetljivije gene ubrajaju se geni vezani za T<sub>2</sub>-pomoćničke stanice te brojne IL, zatim gen za timusni stromalni limfopoetin te gen za visoko afinitetni receptor za IgE (Ober i Yao, 2012). Osim ovih gena, bitni geni za razvoj astme su i oni koji se nalaze na kratkom kraku kromosoma 6 i dugom kraku kromosoma 11. Na kratkom kraku kromosoma 6 nalaze se geni za molekule glavnog kompleksa tkivne snošljivosti. Na dugom kraku kromosoma 11 radi se o genima za sekretorni protein Clara stanica, što su stanice koje se nalaze u epitelu bronhiola i luče razne molekule koje služe za zaštitu epitela, a također sadrže CYP450 enzime i imaju ulogu u razgradnji štetnih tvari (Widdicombe, 1982) te gen za glutathion S-transferazu (Gagro, 2011). Nadalje, ADAM je membranska metaloproteinaza, kodirana genom ADAM33 na kratkom kraku kromosoma 20, koja ima ulogu u međustaničnoj interakciji, staničnoj fuziji, adheziji, prijenosu signala, proteolizi te sudjeluje u regulaciji proizvodnje citokina te je povezana sa astmom (Powell i sur., 2003). Osim na razvoj astme pokazano je da geni utječu i na odgovor osobe na terapiju, osobito na kortikosteroide i na  $\beta$ -agoniste (Bernstein i Levy, 2014).

## 1.4 Patofiziologija

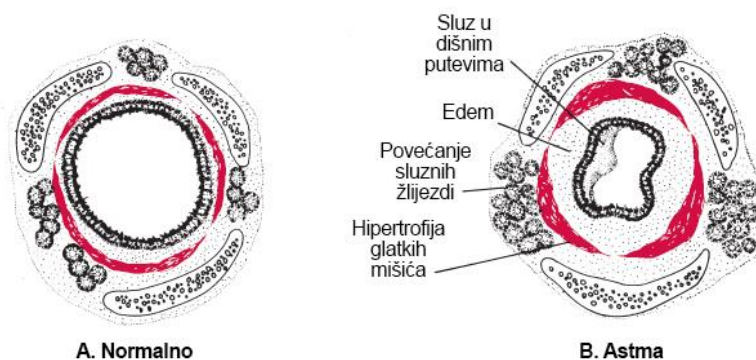
Ovisno o pokretaču napadaja astme postoje 2 glavna tipa astme. To su ekstrinzična (alergijska, atopična) i intrinzična (idiosinkratična, neatopična) astma. Atopija je stanje ili sindrom povećane osjetljivosti na uobičajene okolišne antigene (pelud, prašina, perut životinja), praćena je povećanom sintezom alergena specifičnog imunoglobulina E ([www.medical-dictionary.thefreedictionary.com](http://www.medical-dictionary.thefreedictionary.com)). Postoji i treći, miješani tip koji obuhvaća svojstva oba oblika (Mohan, 2010).

Ekstrinzična astma je najčešći oblik astme, a obično započinje u djetinjstvu. Pacijenti s ovim tipom astme često u obiteljskoj povijesti imaju neke oblike alergijskih bolesti. Ovaj oblik nastaje zbog hipersenzitivnosti na različite alergene, to je reakcija hipersenzitivnosti tipa 1 te je posredovana IgE protutijelima. Intrinzični oblik astme uglavnom nastaje kasnije u životu i osobe najčešće nemaju alergijske bolesti u obiteljskoj povijesti. Često može nastati nakon respiratornih infekcija, ne dolazi do reakcije izazvane alergenima, ali ovaj oblik može nastati kao posljedica osjetljivosti na brojne iritanse te neke lijekove, kao što je aspirin (Mohan, 2010). Glavne razlike između ova dva tipa astme su navedene u tablici 1.

**Tablica 1. Razlike između dva glavna tipa astme (Mohan, 2010).**

Svojstvo	Ekstrinzična	Intrinzična
Dob nastupa	Djetinjstvo	Odrasla dob
Obiteljska povijest	Prisutna	Odsutna
Atopija	Prisutna	Odsutna
Osjetljivost na alergene	Prisutna	Odsutna
Osjetljivost na lijekove	Rijetko	Često
Serumski IgE	Povišen	Snižen
Kronični bronhitis, nosni polipi	Odsutni	Prisutni
Emfizem	Rijetko	Često

Glavne patofiziološke promjene u astmi su upala i opstrukcija dišnih puteva te nespecifična bronhalna preosjetljivost. U nastanku upale sudjeluju brojne vrste stanica imunskog sustava (mastociti, T-limfociti, eozinofili, makrofagi) te strukturne stanice dišnog sustava (epitelne stanice, stanice glatkog mišićja, fibroblasti) i medijatori upale koje te stanice stvaraju. Uloga pojedinih tipova stanica u razvoju bolesti još je uvijek predmet brojnih istraživanja. Opstrukcija dišnih puteva (slika 2) nastaje kao posljedica brojnih promjena kao što su nastanak edema, povećana sekrecija sluzi, zadebljanje stijenke dišnih puteva te bronhokonstrikcije ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Bronhalna preosjetljivost uzrokuje nastanak bronhokonstrikcije pri kontaktu dišnih puteva sa nespecifičnim stimulansima koji ne bi izazvali klinički značajnu bronhokonstrikciju u neastmatičara (Bernstein i Levy, 2014).



**Slika 2. Patofiziološke promjene dišnih puteva kod astme** (West, 2013)

Smatra se da su glavne stanice koje posreduju nastanak astme podskupina limfocita zvanih pomoćničke stanice (eng. *T helper cells*) T1 (Th1) i T2 (Th2). Th1 stanice stvaraju IL-2 i interferon- $\gamma$  koji su važan dio obrambenog mehanizma stanica protiv infekcija i antagoniziraju razvoj Th2 odgovora. Th2 stanice stvaraju brojne citokine uključene u alergijskom odgovoru kao što su IL-3, -4, -5, -9, -13 ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Smatra se da kod astme dolazi do narušavanja ravnoteže između populacija tih tipova stanica. Tome pridonosi takozvana „higijenska hipoteza“ koja pretpostavlja da je imunski sustav novorođene djece sklon proalergijskom odnosno Th2 imunom odgovoru. Nakon rođenja, egzogeni stimulansi poput infekcija i endotoksina aktiviraju Th1 odgovor te dovode ravnotežu između Th1 i Th2 stanica. Tako zapadnjački način života (npr. manje obitelji s manje djece, strogi higijenski uvjeti, manje izlaganje životinjama, porođaji carskim rezom, primjena antibiotika i sl.) dovodi do manjeg izlaganja bakterijama i toksinima, odnosno slabije aktivacije Th1 odgovora, pa u konačnici do pojačane aktivacije Th2 odgovora i nastanka astme. To može djelomično objasniti zašto je prevalencija astme u porastu u razvijenim zemljama ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)).

Plućni epitel prvo je mjesto kontakta s udahnutim alergenima te se njegova uloga u astmi još uvijek istražuje. Brojni alergeni posjeduju modulatornu aktivnost i povećavaju propusnost epitela te mogu potaknuti otpuštanje raznih medijatora kao što su timusni stromalni limfopoetin (eng. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), IL- 25 te IL-33. Ti medijatori dovode do aktivacije Th2 odgovora. Epitelne stanice, također, direktnim međustaničnim interakcijama ili pomoću medijatora mogu utjecati i na dendritične stanice (Murdoch i Lloyd, 2010).

Dendritične stanice najvažnije su antigen-prezentirajuće stanice u plućnom tkivu (Bharadwaj i sur., 2007). One sadrže receptore za prepoznavanje uzorka (eng. *pattern-recognition receptors*, PRR) koji prepoznaju određeni slijed molekula na površini patogena (eng. *pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) te omogućuju prepoznavanje i eliminaciju patogena. Brojni alergeni sadrže agoniste PRR te potiču aktivaciju dendritičnih stanica. Nakon aktivacije, dendritične stanice fagocitiraju patogen te ga razgrade na manje dijelove, zatim prezentiraju dijelove na svojoj površini što im omogućuje interakciju s nedozrelim T stanicama i aktivaciju Th2 odgovora (Murdoch i Lloyd, 2010). Aktivirane Th2 stanice proizvode brojne medijatore upale te time promoviraju nastanak patoloških karakteristika astme poput upale, bronhalne preosjetljivosti i opstrukcije dišnih puteva. IL-4 i -13 sudjeluju u aktivaciji B limfocita i stvaranju IgE. IL-4, -9 i -13 sudjeluju u aktivaciji mastocita, IL-3 i -4 u aktivaciji bazofila, a IL-5 potiče rast i sazrijevanje eozinofila (Akdis i sur., 2011).

Mastociti su jedne od najvažnijih stanica koje sudjeluju u patološkom procesu astme. Nalaze se i u plućnom epitelu i u dubljim slojevima mukoze. Glavni način njihove aktivacije je pomoću IgE protutijela. IgE se veže na dvije vrste Fcε receptora, FcεRI receptori su visokog afiniteta i nalaze se na mastocitima i perifernim bazofilima, a FcεRII receptori niskog su afiniteta te se nalaze na brojnim vrstama leukocita. Mastociti sadrže visoki broj FcεRI receptora što ih čini visoko osjetljivima na alergene (Gagro, 2011). Vezanje IgE potiče kompleksnu kaskadu intracelularnih signala, što rezultira degranulacijom mastocita i otpuštanjem brojnih medijatora poput histamina i raznih proteaza, te sintezu brojnih LT i PG. Ovi medijatori su odgovorni za nastanak rane faze astmatske reakcije odnosno povećanu proizvodnju sluzi, vazodilataciju te preosjetljivost bronha. Ova faza traje 30 – 60 minuta, a 4 – 6 sati nakon nje slijedi kasna faza karakterizirana infiltracijom stanica imunološkog sustava kao što su eozinofili (Murdoch i Lloyd, 2010).

Eozinofili se nakupljaju u plućnom tkivu najprije kao CD34<sup>+</sup> prekursori nakon otpuštanja raznih citokina i kemokina posredovanog aktivacijom Th2 stanica. Najvažniji se kemokini u tom procesu nazivaju eotaksini koji djeluju na CCR3 kemokinske receptore eozinofila. Eotaksini se proizvode u epitelnim stanicama kao odgovor na otpuštanje IL-13 i IL-5 iz Th2 stanica. Ti citokini također potiču i sazrijevanje eozinofila zajedno sa stimulirajućim faktorom kolonizacije granulocita i monocita (eng. *granulocyte-monocyte colony stimulating factor*, GM-CSF). Zreli eozinofili otpuštaju brojne medijatore upale kao što su citokini, prostaglandini i leukotrieni koji utječu na reaktivnost mišića bronha i vaskulaturu dišnog sustava (Murdoch i Lloyd, 2010). Osim medijatora upale eozinofili otpuštaju i proteine kao što su glavni bazični protein (eng. *major basic protein*, MBP), eozinofilni kationski protein (eng. *eosinophil cationic protein*, ECP) i eozinofil peroksidazu (EPO) koji imaju ulogu u obrani organizma od parazita, ali su izravno citotoksični za plućno tkivo. Jakost oštećenja tkiva korelira s brojem eozinofila. Jednom uspostavljen, ciklus oštećenja tkiva i nakupljanja upalnih stanica postaje kroničan čak i u odsutnosti alergena te se razvija kronična upala (Murdoch i Lloyd, 2010).

Kronična upala dišnih puteva dovodi do strukturalnih promjena odnosno do remodeliranja dišnih puteva. Promjene uzrokuju zadebljanje stjenke te smanjenje promjera dišnih puteva što uzrokuje smanjen protok zraka i pridonosi povećanoj reaktivnosti glatkih mišića. Remodeliranje uključuje zadebljanje bazalne membrane, subepitelnu fibrozu, disregulaciju taloženja proteina izvanstaničnog matriksa, hipertrofiju i hiperplaziju glatkih mišića, narušavanje zaštitne funkcije epitela te deskvamaciju epitelnih stanica. Uz to dolazi i do hiperplazije sluznih žlijezda i povećanog lučenja sluzi. Ove promjene uzrokuje povećana produkcija raznih faktora rasta u dišnim putevima astmatičara od kojih je najvažniji transformirajući faktor rasta  $\beta$  (eng. *transforming growth factor- $\beta$* , TGF- $\beta$ ) sintetiziran u strukturalnim stanicama pluća, leukocitima te eozinofilima. TGF- $\beta$  ima izrazitu profibrotičku aktivnost, povećava sintezu izvanstaničnog matriksa i povećava kontraktilnost glatkih mišića. Osim TGF- $\beta$ , na remodeliranje utječu i trombocitni faktor rasta (eng. *platelet derived growth factor*, PDGF) koji potiče proliferaciju fibroblasta i vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) koji povećava angiogenezu. Često je smanjena produkcija metaloproteinaza izvanstaničnog matriksa koje su odgovorne za njegovu razgradnju (Murdoch i Lloyd, 2010).

## 1.5. Dijagnoza i klasifikacija

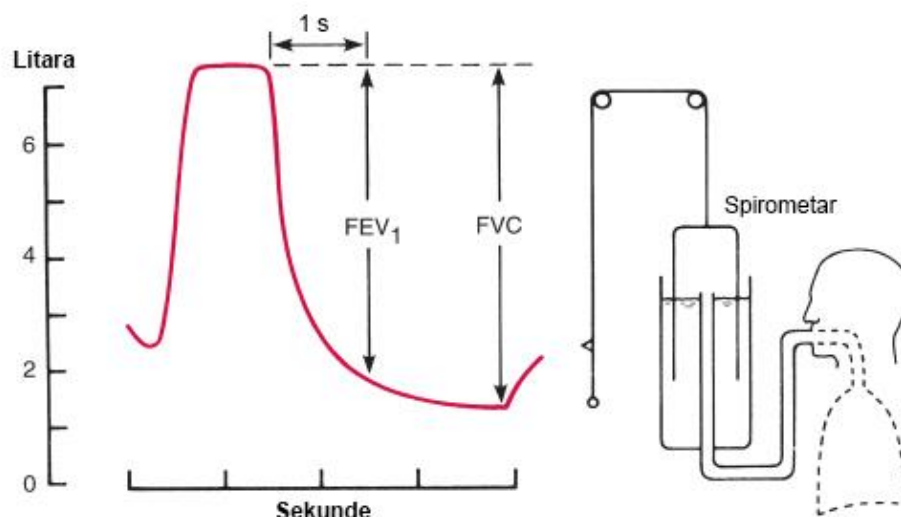
Ispravna je dijagnoza astme ključna kako bi se mogla primijeniti ispravna terapija i poboljšati kvaliteta života pacijenta. Dijagnoza astme temelji se na anamnezi, prisutnosti glavnih simptoma i fizikalnom pregledu te se potvrđuje testovima plućne funkcije. Simptomi astme često su isprekidani pa ih pacijenti često zanemaruju te se dijagnoza odgađa. Još jedan česti problem je i pogrešna dijagnoza zbog nespecifičnih simptoma astme poput kašlja i otežanog disanja, što je posebno značajan problem kod djece i starijih osoba jer može doći do primjene pogrešne terapije ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Prvi korak u dijagnosticiranju astme jest anamneza pacijenta. Glavni simptomi astme su kašalj, otežano disanje, bol i stezanje u prsima te piskanje. Pojava simptoma nakon izlaganja alergenima, varijabilnost simptoma tijekom godišnjih doba te povijest astme i drugih alergijskih bolesti u obitelji dodatno pomažu u dijagnozi. Kašalj je nespecifičan simptom mnogih bolesti dišnog sustava, ali postoje neke karakteristike koje mogu pomoći u ispravnoj dijagnozi. Kašalj astmatičara tipično je suh i dobro odgovara na terapiju bronhodilatatorima dok kašalj uzrokovan infekcijama dišnog sustava često ne odgovara na terapiju bronhodilatatorima ili kortikosteroidima (Bernstein i Levy, 2014). Epizode kašlja se uglavnom pogoršavaju tijekom noći te se učestalost noćnog kašlja može povezati sa težinom bolesti. Osim toga kašalj može biti uzrokovan i težom fizičkom aktivnosti. Dijagnozi astme uzrokovane vježbanjem pridonosi ako primjena  $\beta$ -agonista prije vježbanja sprječava nastanak simptoma. Ovaj je oblik astme čest kod djece te se u toj dobnoj skupini u praksi koristi test trčanja od 6 minuta, dok pri dijagnostici odraslih taj test traje 8 minuta, ako se pojave simptomi tada se može uspostaviti dijagnoza astme (Bernstein i Levy, 2014). Sljedeći je korak fizikalni pregled pacijenta, ali zbog varijabilnosti simptoma astme fizikalnim se pregledom ne može uvijek pomoći pri dijagnozi astme (Kaplan i sur., 2009). Ako se fizikalni pregled vrši tijekom akutnog napadaja postoje znakovi koji upućuju na težinu napadaja te su navedeni u tablici 2. Testovi plućne funkcije uvelike pomažu pri potvrdi dijagnoze astme te omogućuju kvantifikaciju težine i reverzibilnosti opstrukcije dišnih puteva. Oni se također koriste i u praćenju kontrole bolesti i uspješnosti terapije. Postoje brojne metode testiranja plućne funkcije ali se u praksi najčešće koristi spirometrija.

**Tablica 2. Stupnjevanje težine egzacerbacija astme (Turkalj i Erceg, 2013).**

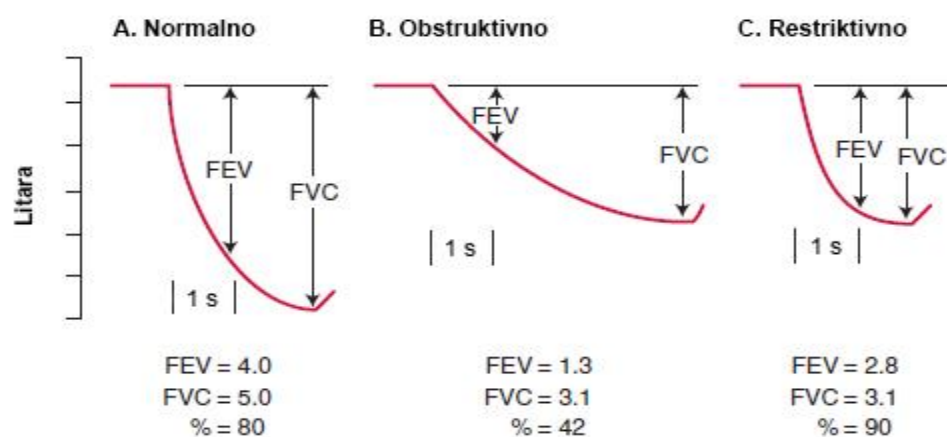
	<b>Blaga</b>	<b>Umjereno teška</b>	<b>Teška</b>	<b>Opasna za život</b>
<b>Zaduha</b>	Pri hodu	Pri govoru	U mirovanju	U mirovanju
<b>Položaj</b>	Može ležati	Sjedi	Nagnut naprijed	Nagnut naprijed
<b>Govor</b>	Bez prekida	Kratke rečenice	Riječi	Riječi ili ništa
<b>Budnost</b>	Uredna	Može biti agitiran	Obično agitiran	Somnolentan
<b>Respiracija</b>	Ubrzana	Ubrzana	> 30/min	> 30/min
<b>Upotreba pomoćne mišićne</b>	Ne	Da	Da	Da
<b>Piskanje</b>	Umjereno	Naglašeno	Naglašeno	Odsutno
<b>Puls</b>	> 100/min	100-120/min	> 120/min	< 80/min
<b>PEF</b>	> 70%	50-70%	< 50%	Ne može napraviti test
<b>SaO<sub>2</sub></b>	> 95%	91-95%	< 90%	< 85%
<b>PaO<sub>2</sub></b>	> 12 kPa	> 8 kPa	< 8 kPa	< 8 kPa
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	> 6 kPa	> 6 kPa	> 6 kPa	< 6 kPa

Spirometrijom se mjeri volumen i brzina ili protok zraka kojeg pacijent može izdahnuti ili udahnuti. Spirometrija je lako reproducibilan test, ali vjerodostojnost i kvaliteta dobivenih rezultata ovisi o suradljivosti i uloženom naporu pacijenta pa ga je potrebno educirati i dati mu upute o tome kako se radi forsirani izdah. To je i razlog zašto ovaj test nije pouzdan kod djece mlađe od 5 godina ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Pacijent mora udahnuti što dublje može te izdahnuti u senzor što jače i što duže može, poželjno je da izdah traje oko 6 sekundi. Postupak se najčešće provodi 3 puta te se uzima najviša vrijednost testa. Spirometrijom (slika 3) se mogu odrediti brojni parametri, a u dijagnozi astme najčešće se koriste forsirani vitalni kapacitet (eng. *forced vital capacity*, FVC), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (eng. *forced expiratory volume*, FEV<sub>1</sub>) te vršni ekspiratorni protok (eng. *peak expiratory flow*, PEF). FVC je volumen zraka koji osoba može forsirano izdahnuti nakon potpunog udaha i mjeri se u litrama. FEV<sub>1</sub> je volumen zraka izdahnut u jednoj sekundi tijekom forsiranog izdaha. PEF je maksimalni protok ili brzina zraka postignuta tijekom forsiranog izdaha, najčešće se mjeri litrama u minuti ili litrama u sekundi. Vrijednosti ovih parametara ovise o dobi, spolu, visini i o etničkoj pripadnosti pacijenta te postoje *online* kalkulatori koji računaju normalne vrijednosti za pojedinca ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)).



**Slika 3. Mjerenje forsiranog ekspiratornog volumena (FEV<sub>1</sub>) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) (West, 2013)**

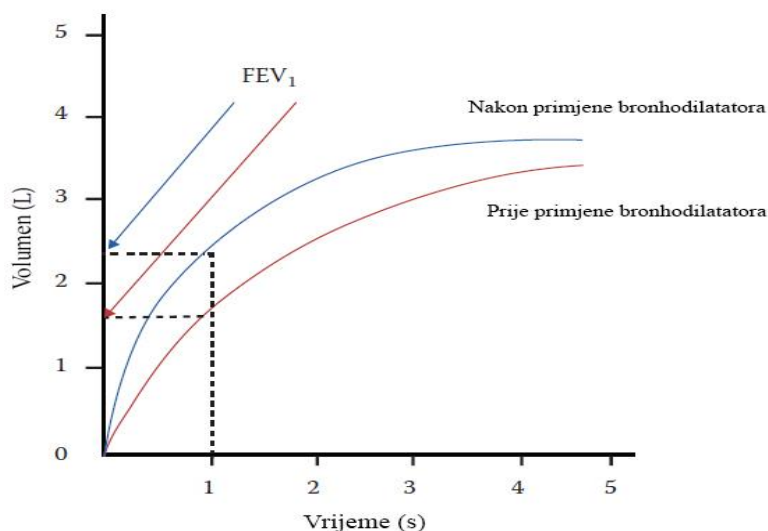
Razne plućne bolesti različito utječu na FEV<sub>1</sub> i FVC pa se za procjenu plućne funkcije često koristi omjer FEV<sub>1</sub>/FVC. Vrijednost omjera ovih parametara iznosi između 75 i 80% kod zdravih odraslih osoba te se smanjuje starenjem, kod djece ta vrijednost može iznositi i do 90% ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Vrijednosti manje od normalnih upućuju na otežani protok zraka u dišnim putevima. Prema rezultatima spirometrije, plućne bolesti mogu se podijeliti u dvije kategorije ovisno o tome kako utječu na parametre FEV<sub>1</sub> i FVC. Opstruktivne bolesti, poput astme, uzrokuju smanjen FEV<sub>1</sub> povećanjem otpora dišnih puteva zbog bronhokonstrikcije ili povećanog nakupljanja sluzi u dišnim putevima. U tim bolestima i FVC je smanjen ali u manjoj mjeri pa je omjer FEV<sub>1</sub>/FVC izrazito smanjen, obično iznosi 40 do 45%. Kod bolesti restriktivnog tipa, poput plućne fibroze, FEV<sub>1</sub> i FVC su proporcionalno smanjeni pa je njihov omjer normalan ili čak može biti povišen (slika 4).



**Slika 4. Utjecaj tipa bolesti na krivulju forsiranog izdaha (West, 2013)**



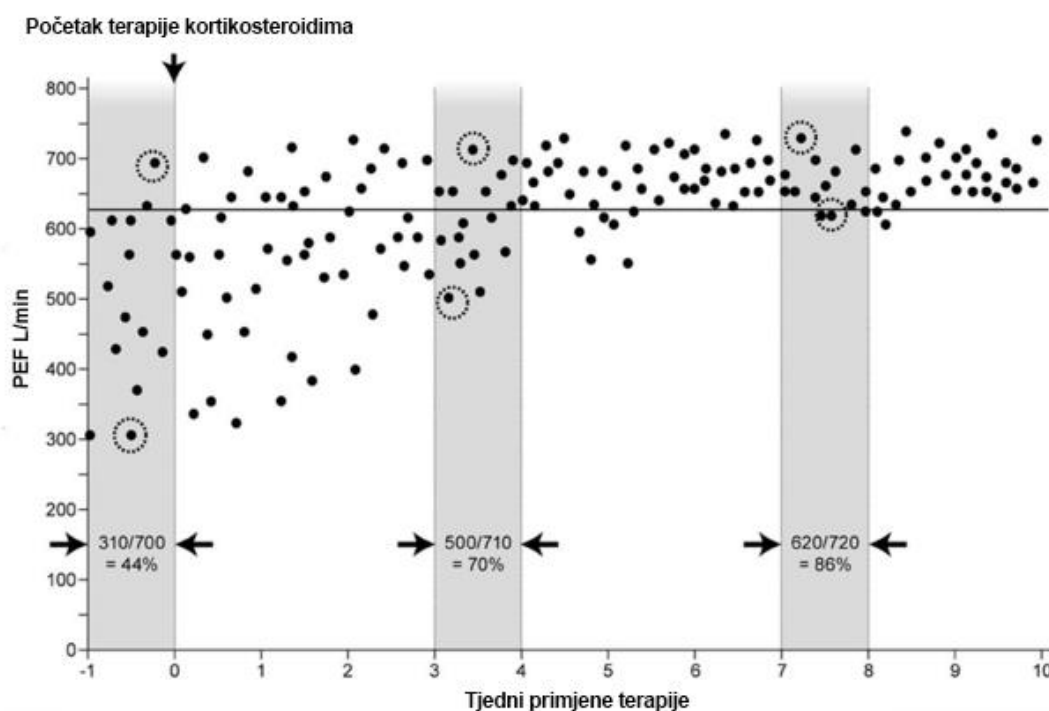
Za dijagnozu astme potrebno je pokazati i reverzibilnost opstrukcije dišnih puteva (slika 5) što se čini mjerenjem FEV<sub>1</sub> prije i 10 min nakon primjene bronhodilatatora. Najčešće se primjenjuju 4 inhalacije po 100µg salbutamola, a ako se želi pratiti odgovor na antikolinergike tada se primjenjuju 4 inhalacije po 40µg ipratropij-bromida 30 minuta prije testa ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Ako je razlika između dviju vrijednosti veća od 12% i 200 mL tada se može postaviti dijagnoza (Bernstein i Levy, 2014). Spirometriju bi trebalo ponoviti barem jednom godišnje radi praćenja progresije bolesti ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)).



**Slika 5. FEV<sub>1</sub> prije i nakon primjene inhalacijskog  $\beta$ -agonista (Bernstein i Levy, 2014)**

PEF se ne mora nužno mjeriti spirometrom već postoje praktični plastični mjerači vršnog protoka zraka koje pacijent može sam koristiti u svom domu. Na taj način pacijent sam može pratiti napredak u terapiji bolesti. Vrijednosti PEF često variraju od osobe do osobe, ali ovise i o primijenjenom uređaju. PEF vrijednosti izmjerene različitim uređajima mogu se razlikovati i do 20% ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Preporuča se da se dobivene vrijednosti uspoređuju s prošlim vrijednostima samog pacijenta, a ne s populacijom. Mjerenje PEF, osim za praćenje učinka terapije, može pomoći i u dijagnozi astme. Ako se vrijednosti PEF razlikuju više od 60 L/min (oko 20%) prije i nakon primjene bronhodilatatora, to upućuje na astmu ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Kao što je već navedeno, PEF ima najveću korist pri praćenju kontrole bolesti. Najčešće se mjeri ujutro, prije primjene terapije kada su vrijednosti najniže, te se mjeri navečer kada su vrijednosti uglavnom više. Zatim se razlika ili amplituda tih vrijednosti može izraziti kao postotak prosječne vrijednosti u zadnjih nekoliko tjedana.

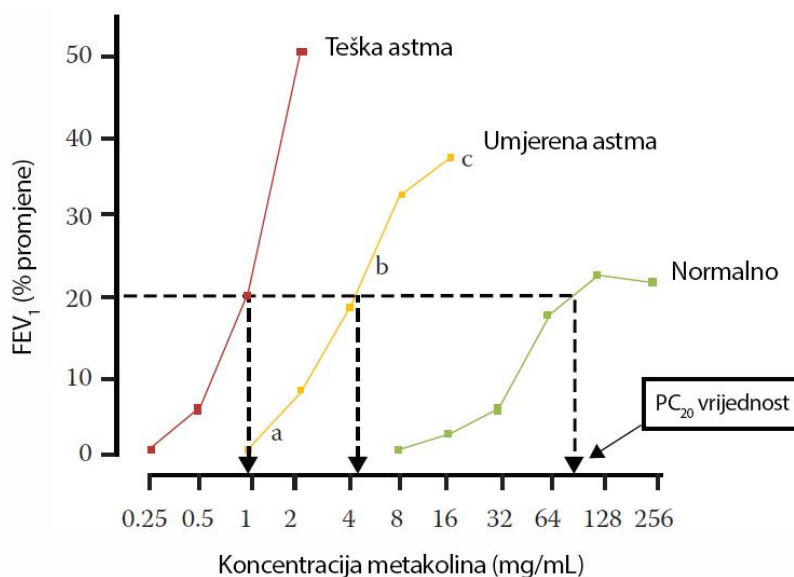
Druga metoda (slika 6) za praćenje kontrole bolesti uključuje isti način mjerenja, ali se rezultati drugačije prikazuju. Uzima se omjer najniže i najviše vrijednosti u tjednu izražen kao postotak (Bernstein i Levy, 2014). Mjerenje PEF može čak pomoći i u identifikaciji okolišnih čimbenika koji mogu potaknuti astmu. To se čini tako da pacijent mjeri PEF nekoliko puta tijekom dana ili kada sumnja da je bio izložen nekom čimbeniku na poslu ili u domu. Određivanje FEV<sub>1</sub> je pouzdanija i osjetljivija metoda za praćenje promjena u dišnim putevima od određivanja PEF (Kaplan i sur., 2009).



**Slika 6. Promjena PEF vrijednosti tijekom 10 tjedana primjene inhalacijskih kortikosteroida (www.ginasthma.org)**

U dijagnozi astme koristi se i određivanje bronhalne preosjetljivosti odnosno hiperreaktivnosti. Dišni putevi astmatičara su preosjetljivi na brojne kemijske stimulanse poput metakolina i histamina, te fizikalne stimulanse poput hipertonične ili hipotonične otopine manitola, vježbanja, hiperventilacije i hladnog zraka. Fizikalni testovi su indirektni jer uzrokuju otpuštanje medijatora koji uzrokuju bronhokonstrikciju iz upalnih stanica u dišnom sustavu. Bronhoprovokacijski test metakolinom najčešće se koristi jer gotovo svi pacijenti s astmom pokazuju preosjetljivost na metakolin. Hiperreaktivnost se najčešće testira kod pacijenata koji imaju simptome astme ali normalne vrijednosti testova plućne funkcije. Također se mogu koristiti i za određivanje optimalne terapije (Bernstein i Levy, 2014).

Težina hiperreaktivnosti može se izraziti krivuljom doza-odgovor (slika 7), kojom se mjeri promjena  $FEV_1$  u odnosu na koncentraciju primijenjenog stimulansa. Kod astmatičara je potrebna manja doza za aktivaciju konstrikcije (a), krivulja je strmija (b) te je maksimalni odgovor veći (c). Odgovor se također može izraziti i kao provokativna koncentracija ( $PC_{20}$ ) koja smanjuje  $FEV_1$  za 20% (Bernstein i Levy, 2014). Ako je ta koncentracija, u slučaju metakolina, manja od 8 mg/ml tada se može potvrditi hiperreaktivnost dišnih puteva (Kaplan i sur., 2009). Problem bronhoprovokacijskih testova jest njihova ograničena specifičnost; opisana je bronhalna preosjetljivost na metakolin kod osoba s alergijskim rinistisom, cističnom fibrozom i KOPB-om. To znači da negativan test preosjetljivosti može pomoći pri isključenju dijagnoze astme, ali pozitivan test ne znači da pacijent sigurno ima astmu već je rezultate testa potrebno razmotriti u kontekstu sa simptomima i kliničkim stanjem pacijenta (www.ginasthma.org).



**Slika 7. Krivulja doza-odgovor kojom se određuje bronhalna preosjetljivost**  
(Bernstein i Levy, 2014)

Pri dijagnozi astme mogu pomoći i testovi na alergije, jer osobe s poznatim alergijskim bolestima i prisutnim respiratornim simptomima imaju veću vjerojatnost dijagnoze astme. Najčešće se koriste kožni testovi, jer su brzi, jeftini te visoko osjetljivi. Također, mogu se mjeriti i vrijednosti IgE ili eozinofila u krvi, no taj je test skuplji, a njihove vrijednosti mogu biti povišene iz drugih razloga. Mjerenje IgE se preporuča kod nesuradljivih pacijenata, pacijenata s kožnim bolestima i pacijenata s povijesti anafilaktičkih reakcija (www.ginasthma.org).

Pozitivan alergo-test ne mora značiti da osoba ima astmu pa ovi testovi imaju veću vrijednost pri otkrivanju okidača astme. Biopsija dišnih puteva te bronhoalveolarna lavaža mogu pomoći u dijagnozi astme radi utvrđivanja razine upale, ali se ne koriste zbog svoje invazivnosti. Zato se koriste drugi testovi za utvrđivanje upale. Pregled sputuma na eozinofile i neutrofile može pomoći pri dijagnozi, ali nije specifičan te ima veću vrijednost u praćenju kontrole bolesti. Kao marker težine upale koristi se i frakcija izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) jer ga proizvode neke upalne stanice poput eozinofila. FeNO se može koristiti i za praćenje adherencije pacijenata za primjenu inhalacijskih kortikosteroida jer se FeNO smanjuje njihovom primjenom, a ne mijenja se primjenom bronhodilatatora (Bernstein i Levy, 2014).

Postavljanje dijagnoze astme u ranoj životnoj dobi dijagnostički je izazov. Osobito za djecu do pete godine života kada je teško ispitati plućnu funkciju objektivnim metodama poput spirometrije. Najvažnija je iscrpna i detaljna anamneza uz fizikalni pregled. Anamneza može biti od velike pomoći u identifikaciji rizičnih čimbenika vezanih za bolesnika i za okoliš. Na astmu upućuju ponavljajuće epizode piskanja, otežano disanje, kašalj (osobito noću, tijekom napora, smijanja ili plakanja te nakon izlaganja mogućim alergenima poput prašine ili životinja). Na astmu posebice upućuju respiratorni simptomi poput kašlja i piskutavog disanja koji se javljaju neovisno o respiratornim virusnim infekcijama ili se javljaju uz infekcije ali traju duže od 10 dana te odgovaraju na bronhodilatatornu terapiju. Za dojenčad je karakteristično da imaju loš san i da često odbijaju hranu (Gagro, 2011). Fizička aktivnost važan je pokretač astme u male djece, pa djeca često izbjegavaju napornije oblike igre kako bi izbjegli simptome astme ili se brzo umore tijekom hodanja, a mnogi roditelji nisu svjesni takvog ponašanja djeteta. Igranje je važno za normalan socijalni i fizički razvoj djece pa je potrebno pratiti njihove dnevne aktivnosti te želju za igrom. Roditelji često primjećuju umor, iritabilnost te promjene raspoloženja u djece ako astma nije dobro kontrolirana ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Za pomoć pri dijagnozi astme u djece mlađe od 3 godine s ponavljajućim epizodama piskanja razvijen je indeks predviđanja astme (eng. *asthma predictive index*, API). API koristi 2 glavna i 3 sporedna kriterija za pomoć u dijagnozi navedenih u **tablici 3**. Ako je uz ponavljano piskanje kod djeteta prisutan 1 od glavnih čimbenika rizika ili 2 sporedna, može se sa značajnom sigurnošću predvidjeti razvoj astme. Vjerojatnost za razvoj astme kod djece s pozitivnim API je 10 puta veća nego kod djece s negativnim API (Bernstein i Levy, 2014).

Uspjeh API doveo je do razvoja modificiranog indeksa predviđanja astme (mAPI) u PEAK kliničkoj studiji (eng.*preventing early asthma in kids*). Ovaj indeks koristi objektivnije kriterije u identifikaciji djece s povećanim rizikom razvoja astme. U određivanju API, učestalost piskanja bila je utvrđena upitnikom. Roditelji su na skali od 1 (vrlo rijetko) do 5 (većinu dana) procijenili učestalost epizoda piskanja u djece, a vrijednost veća od 3 uzeta je kao često piskanje. Suprotno tomu mAPI traži od roditelja da se prisjete točnog broja epizoda piskanja te je kao glavni kriterij za sudjelovanje u studiji bio broj epizoda veći od 4. API kao jedan od kriterija navodi i dijagnosticirani alergijski rinitis kojega je često teško dijagnosticirati i teško ga je razlikovati od infektivnog rinitisa u male djece, dok mAPI koristi *in vitro* testove poput određivanja IgE ili kožnih alergijskih testova na aeroalergene ili na hranu. Pokazano je da je mAPI učinkovitiji u predviđanju razvoja astme od API. Vjerojatnost razvoja astme kod djece sa pozitivnim mAPI iznosi preko 90%, a negativan mAPI ne znači nužno da dijete neće imati astmu u budućnosti (Chang i sur., 2013).

**Tablica 3. Kriteriji za određivanje API i mAPI (Bernstein i Levy, 2014)**

	API	mAPI
Glavni kriteriji	Obiteljska povijest astme Atopijski dermatitis	Obiteljska povijest astme Atopijski dermatitis Senzitizacija na 1 ili više aeroalergena
Sporadni kriteriji	Alergijski rinitis Piskanje neovisno o respiratornim infekcijama Eozinofilija (>4%)	Alergijska senzitivizacija na hranu (mlijeko, kikiriki) Piskanje neovisno o respiratornim infekcijama Eozinofilija (>4%)

Fizikalni pregled djeteta može pomoći u dijagnozi astme samo tijekom akutne epizode. Tada se može uočiti otežano i ubrzano disanje (tahidispneja) te korištenje pomoćne respiratorne muskulature. Jako mlada djeca tijekom akutnog napadaja stenju, šire nosnice, kimaju glavom u ritmu disanja te je kod njih moguće uočiti uvlačenje juguluma i epigastrija. Auskultacijom se može čuti piskanje tijekom izdisaja, no ako je piskanje odsutno to može biti znak teške bronhopneumonije i upozorava na vitalno ugroženo dijete. Pri teškim akutnim epizodama javlja se i cijanoza usnica, bljedilo kože, interkostalne retrakcije te različiti stupnjevi poremećaja svijesti.

U početku asmatskog napadaja može doći do smanjenja parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> (hipokapnija) kao posljedica tahipneje i hiperventilacije. Ako napad potraje ili je vrlo težak doći će do porasta pCO<sub>2</sub> (hiperkapnija). Povišeni pCO<sub>2</sub> nepovoljno djeluje na respiratorne mišiće što uz respiracijsku acidozu može dovesti do respiracijske insuficijencije i do smrtnog ishoda. Zato je mjerenje pCO<sub>2</sub> izrazito bitno kako bi se uočila potreba za agresivnim liječenjem (Gagro, 2013). Tijekom pregleda djece za koje se sumnja da imaju astmu potrebno je isključiti druge bolesti koje se manifestiraju kašljem ili piskanjem. Bolesti koje prvo treba razmotriti su GERB, sinusitis i rinitis jer su one česte u male djece. GERB se u male djece prezentira kao često podrigivanje i povraćanje, te kašalj nakon jela ili tijekom noći. Ova se dijagnoza potvrđuje pozitivnim odgovorom djeteta na terapiju. Najučinkovitiji lijekovi za terapiju GERB-a u djece su inhibitori protonske pumpe (PPI) i antagonisti H-2 histaminskih receptora (Gremse, 2004). Kronični sinusitis i rinitis mogu također uzrokovati trajni kašalj. Obično se prezentiraju s nazalnom kongestijom i rinorejom, te kašljem koji je uglavnom vlažan i produktivan te teži po noći i rano ujutro, a kašalj ne prestaje primjenom bronhodilatatora. Druge bolesti koje se javljaju rjeđe ali mogu imati simptome slične astmi su: cistična fibroza, traheomalacija, aspiracija stranog tijela, bronhopulmonalna displazija, prirođene bolesti srca i tuberkuloza (Bernstein i Levy, 2014).

Testovi plućne funkcije poput spirometrije, mogu se uspješno koristiti kao pomoć pri dijagnozi astme u starije djece. Oni zahtijevaju visok stupanj suradnje i koordinacije pa ih je izrazito teško provoditi u djece mlađe od 5 godina. Postoji nekoliko tehnika koje mogu poslužiti za procjenu funkcije pluća u mlađe djece poput impulsne oscilometrije, testa mjerenja otpora te pletizmografije. Problem kod ovih tehnika jest to što trenutno nisu standardizirane, ne postoje općeprihvaćene referentne vrijednosti te je njihove rezultate teško interpretirati (Bernstein i Levy, 2014). Sustav impulsne oscilometrije (IOS) mjeri respiratorni otpor pomoću kratkih impulsa tlaka zraka. Ova tehnika minimizira potrebu za visokom koordinacijom pacijenta pa je prigodna za primjenu u djece. Tijekom postupka pacijent nosi stezaljku na nosu, drži usta zatvorena na usniku te diše normalno kroz usta. Tijekom 30 sekundi, po 5 impulsa u sekundi, primjenjuju se zvučni impulsi različitih frekvencija od 5 do 30 Hz i mjeri se otpor (R) i reaktancija (X). Kod zdravih odraslih osoba R je gotovo neovisan o frekvenciji, a kod osoba s opstrukcijom zračnih putova R se povećava. Ako je prisutna opstrukcija perifernih dišnih putova, R je najviši pri malim frekvencijama te se smanjuje porastom frekvencije impulsa (Meraz i sur., 2011). Osim kao pomoć pri dijagnozi, IOS može pomoći i u praćenju učinkovitosti terapije (Diong i sur., 2013).

Kao pomoć pri dijagnozi astme u djece može se provoditi i bronhoprovokacijski test (najčešće manitolom), ali s obzirom da djeca ne mogu provoditi spirometriju on je djelomično modificiran. Za praćenje odgovora na test provodi se auskultacija (prati se pojava piskanja) te se mjeri zasićenost krvi kisikom. Smatra se da pad zasićenosti od 5% ukazuje na pozitivnu dijagnozu (Bernstein i Levy, 2014).

Biomarker je bilo koji čimbenik koji nam služi kao obilježje biološkog ili patofiziološkog zbivanja u nekoj bolesti ili nam pomaže u praćenju odgovora na terapiju. Postoji izrazita potreba za razvojem neinvazivnih metoda analize biomarkera u djece niže životne dobi. Biomarkeri astme određuju se analizom uzorka iz donjih dišnih puteva. Invazivne metode poput bronhalne biopsije i bronhoalveolarne lavaže nisu prigodne za primjenu kod djece u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Manje invazivne metode poput analize inducirano sputuma zahtijevaju primjenu standardiziranog protokola i primjenjiva su kod djece starije od 6 godina. Sputum se definira kao sekret porijeklom iz donjih dišnih puteva (Diamant i sur., 2010). Provodi se inhalacijom hipertonične 4,5% otopine natrij klorida (NaCl) 3 puta po 5 min. Centrifugom uzorka nastaju dvije faze u kojima se mogu analizirati specifični biomarkeri. U talogu se nalaze stanice (eozinofili, neutrofili) dok se u nadtalogu nalaze topljivi čimbenici. U tekućoj fazi je moguće mjeriti brojne topljive čimbenike upale (proteaze, citokine, kemokine, eikozanoide) ali je interpretacija dobivenih rezultata otežana jer metode još nisu standardizirane (Diamant i sur., 2010). Analiza kondenzata izdahnutog zraka neinvazivna je metoda koja se može koristiti kod djece. Pacijent tijekom postupka diše normalno kroz usnik te se zrak kondenzira u uređaju. Dobiveni uzorak se sastoji od dvije faze; u plinovitoj se fazi mogu analizirati plinovi poput dušikovog oksida (NO) i ugljikovog dioksida (CO<sub>2</sub>), a u tekućoj fazi topljivi upalni čimbenici. Vodikov peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) je biomarker oksidativnog stresa te se uspješno može odrediti analizom kondenzata izdahnutog zraka. Pokazano je da su njegove koncentracije povećane u osoba s teškom astmom. Kod osoba s nekontroliranom astmom pokazana je inverzna korelacija između FEV<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> te se njegova koncentracija smanjuje primjenom inhalacijskih kortikosteroida. Tekućoj fazi je moguće odrediti pH, koji u zdravih osoba iznosi oko 7,8, dok je u pacijenata s astmom uglavnom manji od 7,5. Egzacerbacije astme dovode do dodatnog smanjenja pH (Diamant i sur., 2010). Određivanje frakcije izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) korisna je metoda za određivanje težine bolesti te praćenje učinka terapije inhalacijskim kortikosteroidima. FeNO također može pomoći pri dijagnozi te su objavljene referentne vrijednosti za zdravu djecu 1 – 5 godina te iznose 2,8 – 11,5 ppb.

Smjernice navode da vrijednosti FeNO <20 ppb znače malu vjerojatnost eozinofilne upale te pozitivnog odgovora na kortikosteroide, a vrijednosti >50 ppb upućuju na eozinofilnu upalu i dobar odgovor na kortikosteroide. Vrijednosti između 20 i 35 ppb trebaju biti razmotrene unutar šireg kliničkog konteksta (Rao i Phipatanakul, 2016). Koristan test može biti i primjena lijekova poput brzodjelujućih bronhodilatatora ili IKS tijekom perioda 2 – 3 mjeseca. Poboljšana klinička slika tijekom terapije te njeno pogoršanje nakon prekida terapije upućuju na dijagnozu astme ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Ali ipak, ovisno o dobi djece te njihovoj suradnji i mogućnosti provedbe ovakvih testova, detaljna anamneza te fizikalni pregled ostaju temelj u postavljanju pouzdane dijagnoze astme u toj dobnoj skupini.

Astma se najčešće klasificira prema težini, učestalosti simptoma i plućnoj funkciji (FEV<sub>1</sub> i PEF) u 4 kategorije (**tablica 4**). To su: blaga povremena (intermitentna), blaga stalna (perzistentna), srednje teška i trajna astma teškog stupnja. S obzirom na to da je klinički tijek astme promjenjiv, pacijent može prelaziti iz jedne kategorije u drugu.

**Tablica 4. Klasifikacija astme prema težini simptoma i plućnoj funkciji** ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr))

Kategorija	Simptomi	Plućna funkcija
Blaga povremena (intermitentna)	-Dnevni simptomi manje od 2 puta tjedno -Kratkotrajne egzacerbacije -Noćni simptomi manje od 2 puta mjesečno	FEV <sub>1</sub> ≥80% od očekivanog PEF ≥80% od najboljeg vlastitog rezultata PEF varira <20%
Blaga trajna (perzistentna)	-Dnevni simptomi više od 2 puta tjedno, ali ne svaki dan -Egzacerbacije mogu utjecati na spavanje ili aktivnost -Noćni simptomi više od 2 puta mjesečno	FEV <sub>1</sub> ≥80% od očekivanog PEF ≥80% od najboljeg vlastitog rezultata PEF varira 20–30%
Umjerena trajna (perzistentna)	-Svakodnevni simptomi -Egzacerbacije utječu na aktivnost i spavanje -Noćni simptomi više od jednom tjedno -Svakodnevna upotreba kratkodjelujućih beta-2 agonista	FEV <sub>1</sub> 60–80% očekivanog PEF 60–80% od najboljeg vlastitog rezultata PEF varira >30%
Teška trajna (perzistentna)	-Svakodnevni simptomi -Česte egzacerbacije -Česti noćni simptomi -Ograničena tjelesna aktivnost	FEV <sub>1</sub> ≤60% od očekivanog PEF ≤60% od najboljeg vlastitog rezultata PEF varira >30%



Drugi je način klasifikacije prema razini kontrole te se dijeli u 3 kategorije: kontrolirana, djelomično kontrolirana i nekontrolirana (**Tablica 5**).

**Tablica 5. Klasifikacija astme prema razini kontrole bolesti** (www.ginasthma.org)

Simptomi u posljednja 4 tjedna	Dobro kontrolirana astma	Djelomično kontrolirana astma	Nekontrolirana astma
Dnevni simptomi više od 2 puta tjedno	Bez simptoma	Prisutno 1 ili 2 simptoma	Prisutno 3 ili 4 simptoma
Buđenje tijekom noći zbog simptoma astme			
Potreba za simptomatskom terapijom više od 2 puta tjedno			
Ograničenje fizičke aktivnosti zbog astme			

Standardna definicija astme nije uvijek lako primjenjiva u male djece zbog izrazito varijabilnog tijeka bolesti, a ograničenje protoka kroz bronhe te bronhalna upala ne mogu se lako rutinski mjeriti. U dječjoj su dobi piskanje i kašalj najčešći znakovi bolesti dišnog sustava. Danas su opisana 4 obrasca ponavljajućih bronhoopstrukcija (a. gago):

- 1) Prolazno piskanje u djece do treće godine života (češće u prerano rođene djece i djece izložene pasivnom pušenju).
- 2) Neatopijsko piskanje u djece do treće godine života koje nastaje tijekom respiracijskih virusnih infekcija i može se ponoviti kasnije tijekom djetinjstva. Ta djeca nemaju atopiju, a tegobe uglavnom traju do 12. godine života.
- 3) Perzistirajuća astma koja se obično javi kasnije, traje cijelo djetinjstvo i nastavlja se u odrasloj dobi, a udružena je s kliničkim manifestacijama atopijske bolesti (egzem, alergijski rinitis i konjunktivitis, alergija na hranu), eozinofilijom, povišenom koncentracijom IgE, senzibilizacijom na inhalacijske alergene prije treće godine života i pozitivnom obiteljskom anamnezom.
- 4) Teže povremene bronhoopstrukcije s kasnijim početkom praćene eozinofilijom, a bez kliničkih manifestacija na ostalim organskim sustavima.

## 1.6. Nefarmakološke mjere liječenja

Liječenje astme, kronične bolesti i akutnih egzacerbacija, uključuje farmakološke mjere, odnosno terapiju prilagođenu težini bolesti, zatim praćenje terapijskog odgovora te nefarmakološke mjere poput kontrole pokretačkih faktora i opsežne edukacije bolesnika o astmi, načinu i važnosti liječenja. Glavni ciljevi liječenja su spriječiti akutne egzacerbacije, smanjiti kronične simptome, očuvati normalnu plućnu funkciju, omogućiti normalan stupanj tjelesne aktivnosti te izbjeći nuspojave terapije. Iako se astma ne može izliječiti, moguće je postići dobru kontrolu bolesti kako bi se omogućio normalan život pacijenta ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Postoje čvrsti dokazi da edukacija pacijenta o nefarmakološkim mjerama kontrole astme poboljšava ishode liječenja bolesti i povećava adherenciju pacijenata pa bi zato ona trebala uvijek prethoditi farmakološkom liječenju (Sari i Osman, 2015). Prije početka farmakološke terapije, pacijenta je potrebno informirati o prirodi i mehanizmu nastanka astme, različitim načinima liječenja, mogućim nuspojavama ali i važnosti adherencije terapiji, ispravnoj primjeni inhalacijskih lijekova, kontroli i izbjegavanju izloženosti pokretačkim faktorima te kako spriječiti akutne egzacerbacije. Također je potrebno potaknuti pacijenta na samostalno praćenje napretka bolesti i uspješnosti terapije i redovite preglede kod osobnog liječnika kako bi i liječnik bio upućen u napredak liječenja. Neadherencija je veliki problem u liječenju svih kroničnih bolesti pa tako i astme. Brojne studije istražile su učestalost neadherencije terapiji inhalacijskim kortikosteroidima u bolesnika sa astmom, prosječne vrijednosti neadherencije iznose između 22 i 63 % pacijenata (Barnes i Ulrik, 2015). Oko 24% akutnih egzacerbacija uzrokovano je neadherencijom (Williams i sur., 2011). Brojni faktori utječu na adherenciju pacijenta, a neki od njih su: poteškoće s primjenom inhalatora, višestruko doziranje i povećan broj lijekova, nuspojave, cijena lijeka i sl. Uspješna edukacija pacijenta ključna je u sprječavanju neadherencije ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Akutne egzacerbacije astme mogu biti uzrokovane različitim okidačima uključujući alergene, respiratorne infekcije i neke lijekove. Smanjeno izlaganje nekim od ovih faktora rizika, poput prestanka pušenja i izbjegavanja određenih lijekova, dokazano smanjuje simptome bolesti i potrebu za terapijom. Također je pokazano da zakoni koji zabranjuju pušenje smanjuju broj hospitaliziranih osoba zbog astme (Been i sur., 2014). Osim povećanja simptoma astme, pušenje smanjuje učinkovitost terapije inhalacijskim (Chalmers i sur., 2002) i sistemskim (Chaudhuri i sur., 2003) glukokortikosteroidima.

Način na koji izloženost životinjskim alergenima utječe na nastanak astme nije u potpunosti razjašnjen, a velika studija (Lødrup Carlsen i sur., 2012) na 22000 djece pokazala je kako izloženost životinjama ne utječe na razvoj astme te se izbjegavanje životinja ne treba preporučati kao način prevencije astme. Studije koje su proučavale izloženost pojedinom alergenu nisu pokazale da oni značajno utječu na razvoj astme, dok studije koje ograničavaju izloženost više različitih alergena pokazuju smanjen rizik nastanka astme u djece mlađe od 5 godina ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Praktični savjeti za smanjeno izlaganje alergenima uključuju: često pranje plahta i jastučnica u vrućoj vodi, izbacivanje objekata koji zadržavaju prašinu poput tepiha i plišanih igračaka, zatvaranje prozora kada je visoka razina peludi u zraku, korištenje aparata za smanjivanje vlage kako bi se spriječio razvoj plijesni i slično (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>). S obzirom na to da brojni bolesnici reagiraju na više faktora, često načini za izbjegavanje tih faktora mogu biti nepraktični i ograničavajući za pacijenta pa je farmakološka terapija glavni način kontrole bolesti.

Ispravna primjena inhalatora neophodna je za uspješnu kontrolu bolesti. Većina lijekova za astmu se primjenjuje inhalacijskim putem jer je taj način liječenja najučinkovitiji ali i najsigurniji. Inhalacijskom primjenom postiže se visoka koncentracija lijeka u dišnom sustavu, brži nastup djelovanja naspram sistemske primjene te je značajno manji rizik od nastanka sistemskih nuspojava lijeka ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Potrebno je demonstrirati pacijentu ispravan način primjene inhalatora te od pacijenta tražiti da sam ponovi postupak pa ako je potrebno ispraviti postojeće greške. Također je potrebno izabrati oblik inhalatora koji najbolje odgovara pojedinom pacijentu te, ukoliko je moguće, minimalizirati broj različitih inhalatora koje pacijent koristi. Svakog pacijenta treba educirati o ispravnoj tehnici primjene inhalatora, ali je potrebno posebno obratiti pažnju na rizične skupine pacijenata, a to su starije osobe i djeca zbog smanjene kognitivne funkcije i spretnosti (Bernstein i Levy, 2014).

Gotovo sva djeca mogu učinkovito upotrebljavati inhalacijsku terapiju, a izbor inhalatora i pomagala mora biti individualiziran i prilagođen dobi djeteta. Raspršivač fiksni doza pod pritiskom (pMDI) s komoricom prvi je izbor inhalatora kod sve djece, a ovisno o dječjoj dobi može se primijeniti s maskom za lice ili bez nje. Primjena maske za lice preporuča se kod djece mlađe od 3 godine, dok se kod djece 4 – 5 godina preporuča primjena usnika ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Broj udaha potreban da se komorica isprazni normalnim disanjem djeteta ovisi o samom volumenu udaha djeteta te o volumenu komorice. Obično je 5 – 10 udaha dovoljno po jednom potisku raspršivača.

Kod male je djece bolje primijeniti komorice manjih volumena (manje od 350 mL) budući da je potreban samo jedan potisak lijeka u komoricu jer više potisaka od jednom mogu znatno smanjiti udahnutu dozu lijeka (Rau i sur., 1996). Lijek je najbolje potisnuti tek kada je komorica u ustima djeteta kako bi se umanjio razmak između potiska i početka inhalacije te se na taj način osigurala primjena cijele doze. Održavanje komorice je također bitno jer se tijekom vremena na plastičnim komoricama može nakupiti statički naboj koji privlači čestice lijeka te smanjuje primijenjenu dozu. Nakupljanje naboja se može smanjiti pranjem komorice deterdžentom, bez ispiranja te sušenjem na zraku. Taj postupak treba ponoviti barem jednom mjesečno. Kod djece mlađe od 5 godina jedini alternativni inhalator je nebulizator, a djeca starija od 6 godina mogu primjenjivati i DPI ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Ako se IKS koriste pomoću maske za lice ili nebulizatora, onda je kožu oko nosa i usta potrebno oprati nakon terapije kako bi se izbjegla pojava osipa i crvenila.

Važan dio nefarmakološkog liječenja je i samostalno praćenje tijeka bolesti od strane pacijenta. To uključuje praćenje simptoma i/ili PEF što bolesniku, ali i liječniku, daje uvid u razinu kontrole bolesti i uspješnost terapije. Oba načina praćenja su podjednako uspješna ali oba imaju i neke nedostatke. Mjerenje PEF daje objektivnije podatke o tijeku bolesti te može biti korisnije kod pacijenata koji loše razumiju svoje simptome. Međutim, za mjerenje PEF potrebno je kupiti uređaj što za pacijente može biti nepotreban financijski trošak. Praćenje simptoma je manje objektivno ali je praktičnije za pacijente i ne zahtjeva novčane izdatke. Pacijentima je potrebno objasniti razloge i korist samostalnog praćenja te kako interpretirati rezultate u odnosu na kontrolu bolesti (Bernstein i Levy, 2014).

Važnu ulogu u edukaciji pacijenata imaju i ljekarnici jer su uglavnom oni zadnji zdravstveni radnici s kojima je pacijent u kontaktu prije primjene terapije. Ljekarnici značajno mogu pridonijeti poboljšanju kontrole bolesti kroz uspješnu edukaciju. Studija iz 2003. godine istražila je kako program samo-zbrinjavanja astme predstavljen od strane ljekarnika utječe na kontrolu astme. Ljekarnici su pristupili trodnevnom seminaru o zbrinjavanju astme koji je uključivao informacije o patofiziologiji i terapiji astme, važnosti i načinima izbjegavanja okolišnih okidača astme te ispravnoj tehnici inhaliranja. Potom su ljekarnici provodili konzultacije sa pacijentima od 45 - 60 min. Kontrola astme je ustanovljena prije i 3 mjeseca nakon konzultacija sa ljekarnicima. Gotovo svi pacijenti koji su proveli konzultacije sa ljekarnicima pokazali su poboljšanje kontrole bolesti, dok je kod pacijenata u kontrolnoj skupini došlo do blagog pogoršanja simptoma (Barbanel i sur., 2003).

Nažalost ljekarnici u praksi nemaju mogućnost provesti toliko vremena sa pojedinim pacijentom, ali se mogu usredotočiti na informacije koje su najbitnije za uspješnu kontrolu bolesti, a to su ispravna tehnika inhaliranja te važnost adherencije terapiji. Ispravna tehnika inhaliranja od presudne je važnosti za dostavljanje učinkovite doze lijeka u dišne puteve bolesnika. Između 28 i 68 % pacijenata ima neispravnu tehniku inhaliranja. Studija iz 2007. godine pokazala je da kratkom edukacijom u trajanju 2.5 min ljekarnik može uspješno educirati pacijenta o ispravnoj tehnici inhaliranja. Na početku studije samo 7 % korisnika je znalo ispravno koristiti Turbuhaler inhalator, a 13 % Diskus inhalator. Tijekom svakog posjeta ljekarni edukacija je ponovljena. Nakon 3 mjeseca broj pacijenata koji je znao ispravno koristiti Turbuhaler inhalator je narastao na 85 %, a Diskus inhalator na 96%. U obje grupe pacijenata također je zabilježeno značajno poboljšanje u PEF vrijednostima i procijeni kontrole bolesti (Basheti i sur, 2007).

## 2. Obrazloženje teme

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu. Procjenjuje se da od nje trenutno boluje oko 300 milijuna ljudi te da će se taj broj povećati na 400 milijuna do 2025. godine. Najčešće se javlja u razvijenim zemljama engleskog govornog područja, a u pojedinim zemljama prevalencija astme može biti i do 20 %. Astma značajno utječe na kvalitetu života te može uvelike ograničiti svakodnevne aktivnosti bolesnika ako se ne liječi ispravno. To je najčešća dječja kronična bolest i čest uzrok medikacije i hospitalizacije djece.

Razvoj astme najčešće započinje u djetinjstvu te ju je izrazito važno na vrijeme dijagnosticirati kako bi se što prije moglo započeti liječenje i smanjiti njen utjecaj na razvoj i kvalitetu života djeteta. Astma se ugrubo može podijeliti na alergijsku i nealergijsku astmu ovisno o pokretaču bolesti, no danas je prepoznato da je to izrazito heterogeni poremećaj koji se sastoji od mnogo različitih fenotipova. Postoje brojne terapijske mogućnosti za liječenje astme, no odgovor bolesnika na različite lijekove vrlo je individualan ovisno o samom tipu astme. Zato je izrazito važna kvalitetna dijagnostika, koja se temelji na anamnezi i fizikalnom pregledu, kako bi se što lakše odabrao ispravi lijek za liječenje astme. Odabir lijeka, osim o tipu astme, ovisi i o intenzitetu te o razini kontrole bolesti. Posebno je važna ispravna dijagnoza astme u djece kako bi se izbjegla nepotrebna primjena lijekova i rizik nastanka nuspojava.

### 3. Materijali i metode

U pisanju ovog diplomskog rada korišteni su relevantni udžbenici iz pulmonarne patofiziologije, patologije, kliničke farmakologije i farmakoterapije koji sadrže podatke o astmi i mogućnostima liječenja astme. Osim navedene literature korištene su i trenutno važeće smjernice Globalne inicijative za astmu iz 2016. godine koje su prihvaćene i u Hrvatskoj. U izradi ovog rada također sam koristio stručne i znanstvene radove koje sam pretraživao u bibliografskim bazama podataka kao što su *pubmed* i *medscape* prema ključnim riječima (asthma, childhood asthma, diagnosis of childhood asthma, asthma management, asthma pharmacotherapy, glucocorticoids, beta-2 agonists, antimuscarinic drugs in asthma, antileukotrienes itd.).

## 4. Rezultati i rasprava

### 4. 1. Farmakoterapija astme

Farmakološka terapija astme uključuje liječenje akutnih egzacerbacija i kontrolu kroničnih simptoma, uključujući i noćne simptome te bronhokonstrikciju uzrokovanu vježbanjem ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Lijekovi za liječenje astme mogu se u grubo podijeliti u dvije skupine. Prvu skupinu čine brzodjelujući lijekovi koji se koriste za simptomatsku terapiju. Tu pripadaju kratkodjelujući  $\beta$ -agonisti (eng. *short-acting  $\beta$ -agonist*, SABA) te kratkodjelujući antikolinergici kao što je ipratropij, koji djeluju kao bronhodilatatori. Drugu skupinu čine temeljni lijekovi koji služe za dugotrajnu kontrolu bolesti, to su glukokortikosteroidi, modifikatori leukotriena, kromoni, ksantini (teofilin) te anti-IgE i anti-IL-5 protutijela koji djeluju protuupalno. U skupinu temeljnih lijekova pripadaju i dugodjelujući  $\beta$ -agonisti (eng. *long acting  $\beta$ -agonist*, LABA) i antikolinergici iako ne djeluju protuupalno ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)).

### 4.2. Stupnjevito liječenje astme

Prema trenutno prihvaćenim smjernicama, terapija astme je stupnjevita te uključuje 5 koraka liječenja ovisno o postignutoj kontroli astme (slika 8). Pri svakom terapijskom koraku pacijentu treba biti osiguran lijek za olakšanje simptoma. No jedan od pokazatelja loše kontrole astme je česta primjena simptomatskih lijekova pa ako se oni koriste češće od 2 puta tjedno potrebno je razmotriti povišenje doza temeljnih lijekova odnosno prijeći na sljedeći korak terapije. Ako je pacijentova bolest dobro kontrolirana tijekom 3 mjeseca, može se razmotriti postepeno smanjivanje terapije. U tom slučaju potrebno je izvršiti pregled pacijenta nakon 2 do 4 tjedna kako bi se ustanovilo je li bolest dobro kontrolirana novom terapijom ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Cilj prijelaza na niži korak terapije jest pronaći minimalnu učinkovitu terapiju za pacijenta. Također, jedan od ciljeva je i smanjiti troškove terapije te smanjiti rizik razvoja nuspojava. Prekid primjene inhalacijskih kortikosteroida se ne preporuča zbog povećanog rizika nastanka egzacerbacija (Rank i sur., 2013). Ako pacijentovi simptomi ustraju unatoč terapiji temeljnim lijekovima, prije prijelaza na sljedeći korak terapije treba provjeriti pacijentovu tehniku primjene lijeka, adherenciju, ponavljanu izloženost alergenima na poslu ili u kući, pušenje te druge komorbiditete koji mogu pridonijeti respiratornim simptomima.



Nakon prijelaza na sljedeći korak terapiju je potrebno primjenjivati barem 2 do 3 mjeseca. Ukoliko poboljšani učinak izostane, potrebno se vratiti na prethodni korak i razmotriti alternativne izbore za liječenje ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

1. korak terapije je primjena brzodjelujućih  $\beta$ -agonista prema potrebi. Ovakva terapija je indicirana ako se simptomi javljaju rijetko (manje od 2 puta mjesečno) i traju kratko, nema noćnih simptoma, FEV<sub>1</sub> je normalan i nije bilo egzacerbacija u posljednjih godinu dana. Ako postoji rizik od egzacerbacija te ako je FEV<sub>1</sub> manji od 80% najbolje osobne vrijednosti početak terapije IKS se snažno preporuča.

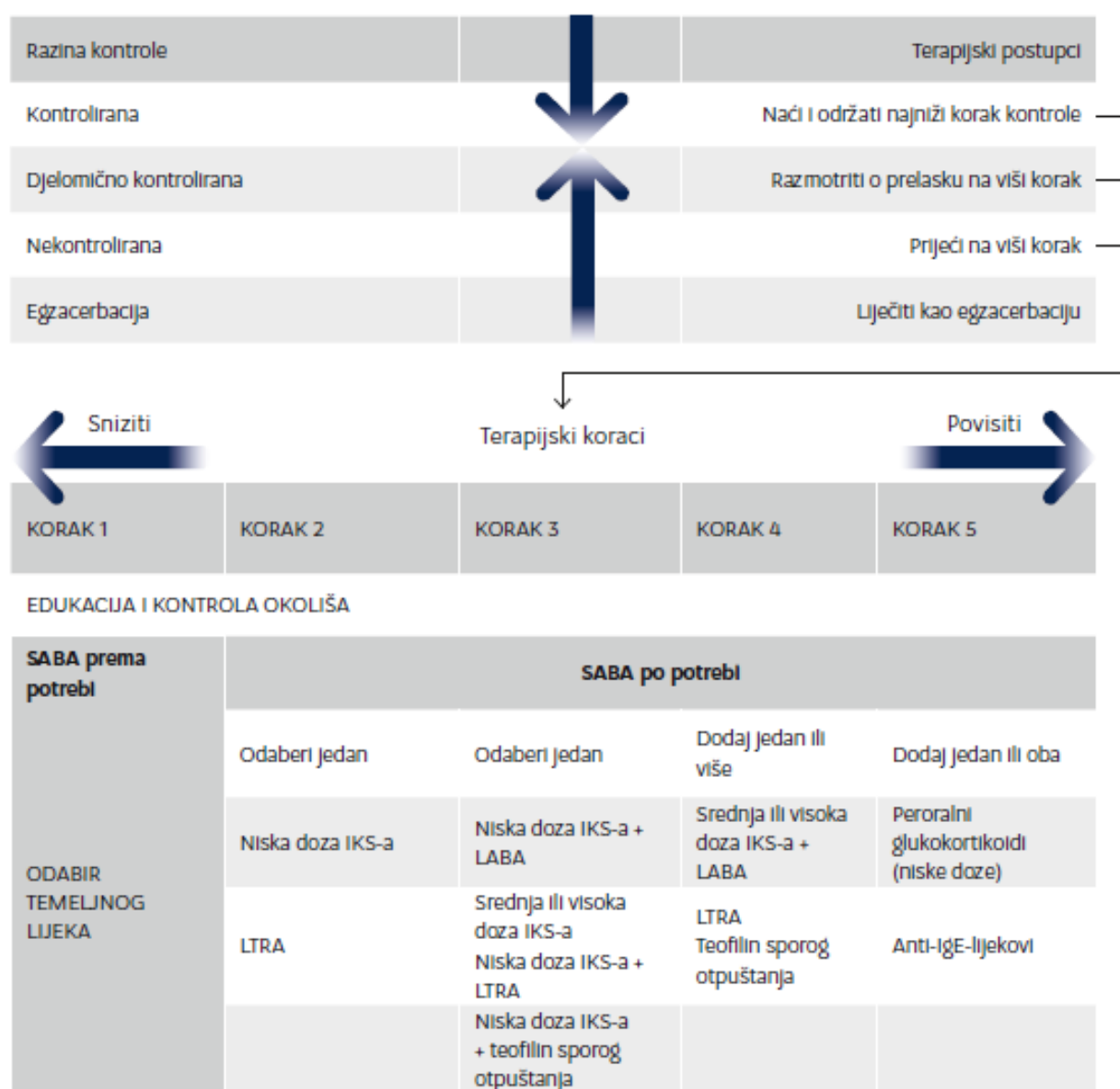
2. korak je primjena jednog temeljnog lijeka, najčešće niskih doza IKS, sa SABA prema potrebi. Alternativna terapija mogu biti modifikatori leukotriena, kod pacijenata koji ne žele uzimati IKS ili su iskusili njihove nuspojave te ako uz astmu imaju i alergijski rinitis. najčešće su to antagonisti leukotrienskih receptora (eng. *leukotriene receptor antagonist*, LTRA) poput montelukasta. LTRA su manje učinkoviti od IKS.

3. korak terapije je primjena jednog ili dva temeljna lijeka, najčešće niskih doza IKS s dugodjelujućim  $\beta$ -agonistima. Moguća je i kombinacija IKS sa LTRA ili teofilinom umjesto LABA, ali su oni manje učinkoviti. Druga opcija je primjena srednjih doza IKS u monoterapiji. Kod djece je primjena srednjih doza IKS učinkovitija od dodatka LABA u terapiju, pa je ta opcija prvi izbor u toj dobnoj skupini. Također se primjenjuju SABA po potrebi, ali ako se IKS kombiniraju s formoterolom kao kontrolna terapija, tada se ista kombinacija može koristiti kao simptomatska terapija umjesto SABA. Kod pacijenata koji imaju povećan rizik razvoja egzacerbacija ovakav oblik terapije značajno smanjuje taj rizik a ima jednaku razinu kontrole kao i primjena IKS/LABA sa SABA po potrebi.

4. korak terapije je primjena 2 ili više temeljnih lijekova uz SABA po potrebi. Preporuča se primjena niskih doza IKS u kombinaciji sa formoterolom kao kontrolna i simptomatska terapija. Ako je potrebno doza IKS se može povećati. Alternativna terapija je primjena srednjih ili visokih doza IKS s LABA. Visoke doze IKS imaju relativno mali dodatni učinak, a imaju visok rizik razvoja nuspojava. Zato se povišenje doze preporuča tek kada se kontrola bolesti ne postigne niti dodatkom trećeg temeljnog lijeka poput LTRA ili teofilina.

5. korak terapije je dodatak niskih doza oralnih kortikosteroida (OKS) terapiji iz 4. koraka, ali je pri tome povećan rizik nastanka sistemskih nuspojava kortikosteroida. Niske OKS su manje od 7,5 mg ekvivalenta prednizona.

Druga je opcija u ovom koraku dodatak omalizumaba, mepolizumaba ili tiotropija. Tiotropij se može primijeniti samo kod pacijenata starijih od 12 godina. Ovaj korak terapije se može primjenjivati samo ako je pacijentova astma izrazito nekontrolirana, s čestim dnevnim simptomima i znatnim ograničenjem aktivnosti na 4. koraku terapije.



Slika 8. Stupnjevito liječenje astme prema stupnju kontrole bolesti (Gudelj i Miše, 2013)

Početna terapija astme nakon prve dijagnoze ovisi o intenzitetu simptoma pacijenta, najčešće se terapija započinje sa niskim dozama IKS, odnosno na koraku 2, u svim dobnim skupinama. Ako su simptomi jače izraženi, poput čestih dnevnih simptoma, buđenja noću više od jednom tjedno te postoje faktori rizika za razvoj egzacerbacija, tada liječenje može započeti na 3. koraku ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Kao i kod odraslih, farmakoterapijom se može uspješno kontrolirati astma u djece, ali ona također ima određenih specifičnosti u odnosu na liječenje odraslih. Pri izboru lijeka potrebno je razmotriti koji se lijek preporuča s obzirom na stupanj kontrole astme, ali i parametre koji su jedinstveni za pojedino dijete. To se odnosi na odgovor na prijašnju terapiju, želje i brige roditelja oko pojedinih lijekova te praktična pitanja poput cijene liječenja. Također, potrebno je odvagati odnos dobrobiti i rizika terapije, kod težih oblika astme ponekad je potrebno prihvatiti određenu razinu simptoma astme kako bi se izbjegla primjena štetnih doza lijekova. Farmakoterapija astme u djece je stupnjevita te se sastoji od kontrolne i simptomatske terapije, ali se koraci u terapiji donekle razlikuju od liječenja u odraslih ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Prvi korak terapije odnosi se na simptomatsku primjenu SABA, koja je indicirana za djecu s rijetkim epizodama piskanja, najčešće uzrokovanog viralnim infekcijama. Drugi je korak svakodnevna primjena niskih doza IKS kao kontrolne terapije s primjenom SABA po potrebi. Doze IKS za djecu mlađu od 5 godina prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6. Niske doze IKS za djecu mlađu od 5 godina** ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))

Lijek	Niska dnevna doza (µg)
Beklometazon dipropionat	100
Budezonid (MDI i komorica)	200
Budezonid (nebulizator)	500
Flutikazon propionat (HFA)	100
Ciklezonid	160

Drugi korak se započinje kada simptomi astme nisu dobro kontrolirani te ako se dogodilo 3 ili više egzacerbacija u zadnjih godinu dana. Također se može primijeniti kada dijagnoza astme nije sigurna, ali se epizode piskanja javljaju svakih 6 do 8 tjedana. Terapija treba trajati minimalno 3 mjeseca te potom procijeniti je li astma dobro kontrolirana.

Alternativna terapija u ovom koraku mogu biti i LTRA jer umjereno smanjuju simptome i potrebu za oralnim kortikosteroidima u usporedbi s placebom (Knorr i sur., 2001). Ako simptomi nisu dobro kontrolirani nakon 3 mjeseca terapije niskim dozama IKS treba razmotriti prijelaz na treći korak terapije, a to je primjena srednjih doza IKS koje su uglavnom za 2 puta veće od niskih. U slučaju da srednje doze IKS nisu podnošljive, moguće je dodati LTRA u terapiju.

Ako ni povećanje doze IKS ne dovede do uspješne kontrole astme tada je potrebno zatražiti savjet specijalista o prijelazu na sljedeći korak. Najučinkovitija terapija u ovom koraku još nije ustanovljena te je izbor lijeka individualan. Najčešća je primjena visokih doza IKS čije se doziranje raspodijeli tijekom dana, a moguće je i u terapiju dodati teofilin ili OKS. OKS se ne bi trebali primjenjivati duže od nekoliko tjedana. Nema još dovoljno podataka o učinkovitosti i sigurnosti istovremene primjene IKS i LABA u ovoj dobnoj skupini ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Prije prijelaza na viši korak terapije uvijek je potrebno razmotriti faktore koji mogu narušiti uspjeh liječenja. To su adherencija, ispravna tehnika inhaliranja, prisutnost okolišnih okidača astme poput duhanskog dima ili alergena. Ako se donese zaključak da ovi faktori nisu utjecali na ishod terapije, potrebno je razmotriti dijagnozu astme te razmisliti o alternativnim dijagnozama koje mogu imati iste simptome. Kod velikog broja djece simptomi astme nestaju odrastanjem pa je potrebu za redovitom primjenom kontrolnih lijekova potrebno razmotriti svakih 3 do 6 mjeseci, ako se terapija odluči ukinuti potrebno je obaviti pregled kod liječnika nakon 3 do 6 tjedana kako bi se ustanovilo jesu li se simptomi vratili. U ovoj dobnoj skupini česte su sezonske varijacije simptoma, te se u tom slučaju kontrolna terapija treba primjenjivati tijekom cijele sezone i 4 tjedna nakon kraja sezone. Pacijent mora uvijek imati pristup simptomatskim lijekovima u slučaju nastanka egzacerbacije ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

### 4.3. Liječenje egzacerbacija astme

Egzacerbacija astme (akutna astma, napadaj astme) je epizoda progresivnog pogoršanja simptoma te ju karakterizira snažan pad plućne funkcije mjerene kao smanjenje FEV<sub>1</sub> ili PEF. Mjerenje tih parametara je bolji indikator težine egzacerbacije nego pogoršanje simptoma ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)). Rizični faktori nastanka egzacerbacija, neovisni o razini kontrole simptoma, su loša adherencija, neispravna tehnika inhaliranja, oslabljena funkcija pluća, pušenje, eozinofilija te povijest jedne ili više egzacerbacija u prethodnoj godini ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Teške egzacerbacije mogu biti opasne po život pa je potrebna brza hospitalizacija i pomno praćenje plućne funkcije. Glavni načini liječenja akutnih egzacerbacija su česta primjena kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista, primjena oralnih kortikosteroida te nadomjesna terapija kisikom.

Pogoršanje simptoma se može javiti nekoliko dana prije egzacerbacije pa pacijenti mogu prepoznati nastup egzacerbacije te samostalno povećati terapiju kako bi se smanjila težina egzacerbacije te ubraao oporavak. U tu svrhu se koristi pisani plan mjera u slučaju pogoršanja astme (eng. *written asthma action plan*, WAAP) koji pomaže pacijentima prepoznati rane znakove egzacerbacije te sadrži informacije o standardnoj terapiji astme te kako povećati njen intenzitet ovisno o razini pogoršanja simptoma (Bernstein i Levy, 2014). Primjer WAAP se nalazi na slici 9. Kriteriji za povećanje terapije su individualni, a najčešće je to pad PEF za više od 20% tijekom 2 dana ili ako simptomi astme značajno utječu na svakodnevnu aktivnost pacijenta. Obično se preporuča povećana primjena SABA po potrebi te udvostručenje doze IKS. Ako se IKS koriste u kombinaciju sa LABA tada bi se dodatna doza kortikosteroida trebala primjeniti posebnim inhalatorom, a ako se koriste u kombinaciji sa formoterolom tada se ne smije primjeniti više od maksimalne doze formoterola koja iznosi 72  $\mu$ g. WAAP također mora sadržavati informacije kako i kada pacijent može započeti terapiju OKS. OKS se koriste kada se odgovor na povećanu temeljnu terapiju ne javi nakon 2 do 3 dana, ako su vrijednosti PEF manje od 60% najbolje osobne vrijednosti ili ako pacijent ima povijest naglih i teških egzacerbacija. Ako je potrebna primjena OKS pacijent bi se što prije trebao javiti liječniku, no ako povećanje temeljne terapije pomogne kontroli simptoma potrebno je napraviti pregled kod liječnika u roku 1 do 2 tjedna kako bi se pokušao otkriti mogući uzrok egzacerbacije te provjerila učinkovitost temeljne terapije. Primjena povećanih doza temeljne terapije se najčešće nastavlja 2 do 4 tjedna nakon egzacerbacije osim ako liječnik ne ustanovi da je uzrok egzacerbacije bila loše kontrolirana astma, tada treba razmotriti prijelaz na sljedeći korak u liječenju astme ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

<b>When Well</b>	
Seretide 250/25 mcg _____	Dose: Two puffs via your spacer morning and night
Ventolin* 100 mcg _____	Dose: Two puffs as needed
<i>Take Ventolin two puffs 10 minutes before exercise</i>	
<b>When Not Well</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If your peak flow reading does not reach 80% of your best value, which is 320 L/m following your medication for a 24 hour period.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If you are waking at night due to your asthma or have symptoms when you wake in the morning.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If you require your Ventolin more frequently than usual and are not getting the same effect.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• You are getting a cold.</li> </ul>	
<i>Then</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase your Ventolin: Take two extra puffs as needed.</li> <li>• Start prednisone 37.5 mg a day for 14 days.</li> <li>• See your doctor if you are no better in 2–3 days of increased treatment.</li> </ul>	
<b>For a Severe Attack</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If your peak flow does not reach 50% of best value, which is 200 L/m.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If you have a severe shortness of breath and can only speak in short sentences.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If you are having a severe attack of asthma and are frightened.</li> </ul>	
or	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If you need to take your Ventolin more than four puffs hourly and do not gain an effect.</li> </ul>	
<i>Then</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Take Ventolin four puffs in your spacer: repeat if you do not improve.</li> <li>• Take 50 mg of prednisone.</li> <li>• Seek medical attention immediately by calling an ambulance on 000.</li> <li>• Continue to use your Ventolin in your spacer four puffs every 4 minutes until help arrives.</li> </ul>	

### Slika 9. Primjer pisanog plana mjera u slučaju pogoršanja astme (Bernstein i Levy, 2014)

Ako se pacijent sa akutnom egzacerbacijom astme obrati liječniku za pomoć tada je potrebno obaviti fizikalni pregled i odrediti težinu egzacerbacije prema tablici 2. Blaži oblici egzacerbacija se uglavnom mogu liječiti kod kuće dok teške egzacerbacije zahtijevaju brzo i agresivno liječenje i hospitalizaciju pacijenta. Inhalacijski bronhodilatatori osnovni su lijekovi za egzacerbaciju astme te su prvi korak liječenja. Ako se nakon primjene 4 do 10 udaha svakih 20 minuta tijekom prvog sata liječenja pacijent osjeća bolje te se vrijednost PEF poveća iznad 80% idealne vrijednosti, mogu nastaviti liječenje kod kuće. Ako se simptomi ne poboljšavaju nakon prvog sata liječenja potrebno je razmotriti povišenje doza ili dodatak sistemskih kortikosteroida. Pacijenti koji ne reagiraju na ovakvu terapiju zahtijevaju hospitalizaciju. Najčešće se primjenjuje samo salbutamol, ali se terapiji može dodati i inhalacijski ipratropij ako pacijenti ne reagiraju na liječenje samo salbutamolom ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Sistemska primjena kortikosteroida ubrzava smirivanje egzacerbacija te sprječavaju njihov ponovni nastanak, pa je indicirana u svim osim u najblažim egzacerbacijama, osobito ako je terapija prijašnjih egzacerbacija zahtijevala njihovu primjenu ili pacijent ne odgovara na početnu terapiju bronhodilatatorima ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Oralna primjena je jednako učinkovita kao i i.v. pa se češće i primjenjuje jer je manje invazivna. Intravenska primjena je potrebna ako pacijent ne može gutati, povraća ili ako je potrebna intubacija. Preporučene doze za odrasle su 1 mg/kg prednizolona ili ekvivalenta dnevno do maksimalne doze od 50 mg. Primjenjuju se najčešće 5 do 7 dana nakon hospitalizacije. Ako se primjenjuju kraće od 2 tjedna terapija se može naglo prekinuti, a ako se primjenjuju duže potrebno je postuno smanjenje doze. Terapija kisikom indicirana je kod svih pacijenata čija je saturacija O<sub>2</sub> <90% ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Terapija egzacerbacije astme djece može započeti u domu djeteta, primjenom 2 potiska po 100 µg salbutamola svakih 20 minuta tijekom prvog sata. Ako početno liječenje ne dovodi do poboljšanja simptoma, potrebno je potražiti liječničku pomoć. Primjena oralnih kortikosteroida od strane roditelja se ne preporuča zbog visokog rizika od nastanka sistemskih nuspojava ako se primjenjuju neispravno i prečesto. Zasićenost krvi kisikom ispod 92% zahtjeva hitno liječenje kisikom dok se ne postigne razina iznad 95%. Ako je potrebno, moguća je istovremena primjena kisika i SABA pomoću nebulizatora na kisik. U tom se slučaju koristi doza od 2,5 mg salbutamola otopljenog u 3 ml fiziološke otopine. U djece sa srednje teškim i teškim egzacerbacijama koja loše odgovaraju na početnu primjenu SABA, u terapiju se može dodati ipratropij-bromid u dozama od 2 puta po 80 µg sa MDI ili 250 µg ako se koristi nebulizator svakih 20 minuta tijekom jednog sata. Ukoliko se simptomi ne smiruju nakon prvog sata liječenja, liječenje se nastavlja sa 2 do 6 potisaka tijekom još jednog sata. Ako odgovor izostane, potrebna je hospitalizacija i primjena oralnih kortikosteroida. Doza oralnih kortikosteroida za liječenje egzacerbacija ovisi o dobi djeteta. Ako je dijete mlađe od 2 godine, doza iznosi 1 – 2 mg/kg/dan ekvivalenta prednizolona s maksimalnom dozom od 20 mg, za djecu od 2 do 5 godina maksimalna doza iznosi 30 mg, a za djecu stariju od 6 godina iznosi 40 mg. Mogu se primjenjivati 2 – 5 dana nakon egzacerbacija ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Nakon egzacerbacije u terapiju je potrebno uvesti i IKS tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci. Terapija LTRA ima nedovoljno dokaza kako bi se opravdala njihova primjena u liječenju egzacerbacija (Watts i Chavasse, 2012).

#### 4.4. Glukokortikosteroidi

GINA smjernice iz 2016. godine navode inhalacijske kortikosteroide kao najvažniju temeljnu terapiju astme za sve dobne skupine. To su najučinkovitiji lijekovi u liječenju trajne astme, brojne studije pokazuju njihovu učinkovitost u smanjenju simptoma astme, poboljšanju kvalitete života, poboljšanju plućne funkcije, smanjenju hiperreaktivnosti bronha te smanjenju broja i jačine egzacerbacija. Ispitivanja odnosa doze i učinka pokazala su da se najveća korist postiže primjenom niskih doza, povišenje doze donosi malu korist u kontroli astme a povećava rizik nastanka nuspojava. Dio pacijenata slabo odgovara na niske doze IKS pa je za postizanje dobre kontrole bolesti u tih pacijenata potrebna primjena visokih doza IKS (Gudelj i Miše, 2013). Doziranje IKS razlikuje se kod odraslih i djece te je navedeno u tablicama 7 i 8.

**Tablica 7. Doze IKS za odrasle i djecu stariju od 12 godina** ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))

Lijek	Dnevna doza (µg)		
	Niska	Srednja	Visoka
Beklometazon dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	>1000
Beklometazon dipropionat (HFA)	100-200	200-400	>400
Budezonid (DPI)	200-400	400-800	>800
Ciklezonid (HFA)	80-160	160-320	>320
Flutikazon furoat (DPI)	100	-	200
Flutikazon propionat (DPI)	100-250	250-500	>500
Flutikazon propionat (HFA)	100-250	250-500	>500
Mometazon furoat	100-220	220-440	>440
Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	>2000



**Tablica 8. Doze IKS za djecu od 6 do 11 godina** ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Lijek	Dnevna doza (µg)		
	Niska	Srednja	Visoka
Beklometazon dipropionat (HFA)	50-100	100-200	>200
Budezonid (DPI)	100-200	200-400	>800
Budezonid (nebulizator)	250-500	500-1000	>1000
Ciklezonid (HFA)	80	80-160	>160
Flutikazon propionat (DPI)	100-200	200-400	>400
Flutikazon propionat (HFA)	100-200	200-500	>500
Mometazon furoat	110	220-440	>440
Triamcinolon acetonid	400-800	800-1200	>1200

Sistemiški kortikosteroidi se najčešće primjenjuju u terapiji egzacerbacija, tada se primjenjuju 5 do 10 dana nakon egzacerbacije. Njihova dugotrajna primjena (duže od 2 tjedna) indicirana je za terapiju teške i nekontrolirane astme, ali tada postoji visok rizik nastanka sistemskih nuspojava. Sistemiški kortikosteroidi koji se najčešće primjenjuju i njihova svojstva su prikazani u tablici 9 (Cutrera i sur., 2017). Kao što je već navedeno i.v. primjena je jednako učinkovita kao i oralna, ali različite formulacije oralnih lijekova imaju različite farmakokinetičke profile. Pokazano je da prednizolon u tekućem obliku ima podjednaku bioraspoloživost kao i tableta, ali maksimalna se koncentracija u plazmi postiže brže te je veća (Georgitis i sur., 1982). Takvi oblici mogu biti prikladniji za djecu i osobe sa teškoćama pri gutanju.

**Tablica 9. Svojstva najčešće upotrebljivanih sistemskih kortikosteroida** (Cutrera i sur., 2017)

	<b>Doza ekvivalencije (mg)</b>	<b>Relativan protuupalni učinak</b>	<b>Adrenalna supresija</b>	<b>Vrijeme polu-života (h)</b>
Hidrokortizon	20	1	1	8-12
Kortizon	25	0.8	1	8-12
Prednizolon	5	4	1	12-36
Prednizon	5	4	1	12-36
Metilprednizolon	4	4-5	5	12-36
Triamcinolon	4	5-10	5	12-36
Deksametazon	0.75	25	50	36-72
Betametazon	0.75	25	50	36-72

Mehanizam djelovanja kortikosteroida izrazito je složen. Kortikosteroidi djeluju na brojne faktore bitne u patologiji astme – inhibiraju razvoj upale u dišnim putevima, sprječavaju nastanak edema te vazodilataciju te smanjuju hiperreaktivnost dišnih puteva, također smanjuju broj većine upalnih stanica u dišnom sustavu poput dendritičkih stanica, mastocita, eozinofila i T-limfocita (van der Velden, 1998). Kortikosteroidi na staničnoj razini mijenjaju ekspresiju gena, aktiviraju ekspresiju brojnih protuupalnih gena, a inhibiraju ekspresiju proupalnih. Ulaze u stanicu difuzijom te se vežu za glukokortikoidne receptore (GR) u citoplazmi. GR se u plazmi nalaze u kompleksu sa šaperon proteinima (HSP-90, HSP-70 i HSP-56). Nakon vezanja liganda GR receptori se oslobađaju proteina HSP-90 i HSP-56 te se prebacuju u jezgru. Nakon ulaska u jezgru oslobađa se HSP-70 protein te dolazi do stvaranja homodimera GR (van der Velden, 1998). Unutar jezgre, homodimeri GR mogu utjecati na ekspresiju gena na nekoliko načina. Mogu se direktno vezati za elemente odgovora na glukokortikoide (eng. *glucocorticoid response element*, GRE) koji se nalaze u promotorskim regijama brojnih gena važnih za upalu. Ovo vezanje ili potiče ili inhibira transkripciju gena. Vezani GR ulazi u interakcije s korepresorima ili koaktivatorima što dovodi do modifikacije histona, promjena u strukturi kromatina te konačno do različite interakcije sa RNA polimerazom II (Barnes PJ, 2011). Drugi način regulacije ekspresije jest ulazak dimera GR u interakciju sa drugim transkripcijskim faktorima poput NF- $\kappa$ B i AP-1.

Konačno GR mogu mijenjati stabilnost specifičnih mRNA molekula tako da povećavaju transkripciju ribonukleaza koje razgrađuju specifične mRNA molekule bogate AU-slijedovima na svom 3' kraju (van der Velden, 1998).

Geni čija je transkripcija povećana vezanjem GR za promotorske regije uključuju gen za  $\beta$ -adrenergičke receptore, protuupalni inhibitor sekretorne leukoproteaze 1 (eng. *secretory leukoprotease inhibitor* 1, SLP1) te mitogen-aktivirana protein kinaza fosfataza-1 (MPK-1) koja inhibira signalni put MAP kinaza. Ovaj signalni put je uključen u ekspresiju brojnih proupalnih gena (Barnes, 2011). Jedan od glavnih protuupalnih gena čiju ekspresiju povećavaju je lipokortin-1. Lipokortin-1 inhibira enzim fosfolipazu A2 koja ima značajnu ulogu u stvaranju proupalnih prostaglandina i leukotriena. Fosfolipaza A2 sudjeluje u sintezi arahidonske kiseline koja je prekursor svih eikozanoida. Nadalje glukokortikoidi povećavaju ekspresiju i protuupalnih citokina poput IL-10 i -12 te I $\kappa$ B- $\alpha$  koji djeluje kao inhibitor NF- $\kappa$ B. Glukokortikoidi inhibiraju ekspresiju brojnih proupalnih citokina, kemokina, adhezijskih molekula i enzima navedenih u tablici 9. To se uglavnom postiže inhibicijom transkripcijskih faktora poput NF- $\kappa$ B i AP-1.

**Tablica 9. Proupalni geni čija je ekspresija inhibirana glukokortikoidima** (Barnes, 2011)

Citokini	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, SCF
Kemokini	CCL1, CCL5, CCL11, CXCL8
Enzimi	Inducibilna dušikov-oksida sintaza (iNOS), inducibilna ciklooksigenaza (COX-2), inducibilna fosfolipaza A2 (cPLA2)
Proupalni peptidi	Endotelin-1
Receptori	Neurokinin (NK <sub>1</sub> ), Bradikinin (B <sub>2</sub> )
Adhezijske molekule	ICAM-1, VCAM-1

SCF, stem cell factor; ICAM-1, intercellular cell adhesion molecule; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1

Osim na razini ekspresije, glukokortikoidi imaju i posttranskripcijsko djelovanje. Neki proupalni geni, kao što je faktor nekroze tumora- $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), imaju nestabilnu mRNA koja se brzo razgrađuje celularnim RNazama, ali su stabilizirane kada su stanice pod utjecajem proupalnih medijatora. Glukokortikoidi smanjuju stabilizaciju i ubrzavaju razgradnju mRNA što rezultira smanjenim izlučivanjem proupalnih proteina (Barnes, 2011).

Većina IKS ima sličnu kliničku učinkovitost, ali se razlikuju po farmakokinetičkim parametrima i afinitetu prema GR. Razlike u farmakokinetici određuju relativne razlike u lokalnom i sistemskom učinku kortikosteroida i terapijskom indeksu. Faktori koji povećavaju terapijski indeks su niska oralna bioraspoloživost, produženo zadržavanje u plućima te brz klirens nakon apsorpcije u sistemsku cirkulaciju. Nakon inhalacije veliki dio doze se proguta te može dospjeti u sistemsku cirkulaciju. To ovisi o apsorpciji lijeka kroz gastrointestinalni sustav te o intenzitetu metabolizma prvim prolaskom kroz jetru. Oralno apsorbirani lijek ne može postići klinički učinak, ali može dovesti do nastanka nuspojava pa je poželjno da je oralna bioraspoloživost što manja (Winkler i sur., 2004). Jačina vezanja IKS na receptor izražava se pomoću relativnog afiniteta za receptor (eng. *relative receptor affinity*, RRA). Kao referentna vrijednost uzima se afinitet deksametazona koji iznosi 100. Farmakokinetička svojstva i relativni afinitet za receptore inhalacijskih kortikosteroida prikazana su u tablici 10.

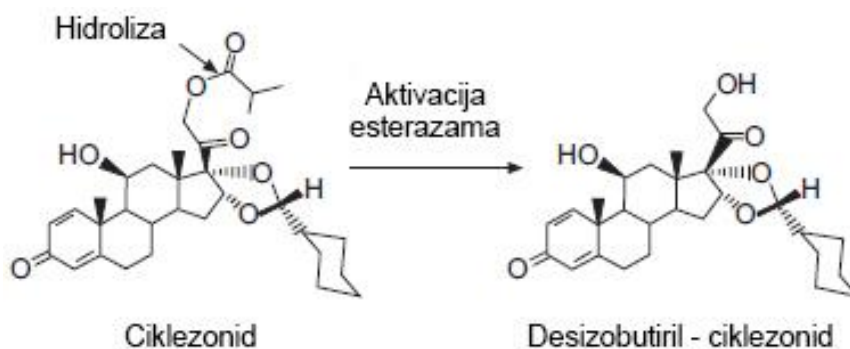
**Tablica 10. Farmakokinetička svojstva inhalacijskih kortikosteroida** (Derendorf i sur., 2006)

	<b>Oralna bioraspoloživost (%)</b>	<b>Vezanje na proteine (%)</b>	<b>Klirens (L/h)</b>	<b>Volumen raspodjele (L)</b>	<b>Vrijeme poluživota (h)</b>	<b>RRA</b>
Beklometazon	15	87	230	20	0.1	53
Budezonid	11	88	84	283	2.8	935
Ciklezonid	<1	99	152	207	0.4	12
Flunizolid*	7	80	58	96	1.6	180
Flutikazon	<1	90	69	318	14.4	1800
Mometazon*	<1	98	53.5	332	4.5	2200
Triamcinolon*	23	71	37	203	2	233

\*nisu reg u hrv.

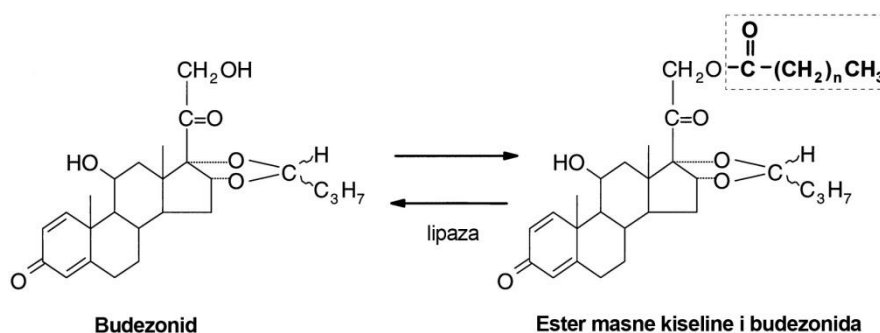
Većina IKS se primjenjuje u aktivnom obliku dok se ciklezonid i beklometazon dipropionat primjenjuju kao prolijekovi te se metaboliziraju u svoje aktivne oblike pomoću esteraza u plućima. Ciklezonid se metabolizira u desizobutiril-ciklezonid (slika 10) koji ima 100 puta veći afinitet za GR od izvornog lijeka (Nave i McCracken, 2008). Beklometazon dipropionat se metabolizira u beklometazon-17-monopropionat čiji RRA iznosi 1345. Primjena ovih lijekova smanjuje učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava (Berger, 2006). Vrijeme zadržavanja u plućima (eng. *pulmonary residence time*, PRT) je važno svojstvo IKS o kojem ovisi njihov klinički učinak i definira se kao vrijeme potrebno za apsorpciju lijeka iz pluća u sistemsku cirkulaciju. PRT ovisi o lipofilnosti te o lipidnoj konjugaciji kortikosteroida.

Visoka lipofilnost lijeka ubrzava prelazak preko stanične membrane te korelira sa povećanim zadržavanjem unutar stanice pa time i sa boljim kliničkim učinkom (Raveendran, 2014). Ipak, visoka lipofilnost lijeka povećava njegov volumen raspodjele što može dovesti do akumulacije lijeka u tkivima i pojave sistemskih nuspojava. Lipidna konjugacija ili esterifikacija masnim kiselinama je proces pri kojem se stvara reverzibilna kemijska veza između lijeka i masne kiseline u plućnom tkivu. Za ovu reakciju potrebna je slobodna hidroksilna skupina na ugljiku na položaju 21. Poznato je da takve konjugate stvaraju budezonid (slika 11), triamcinolon-acetat (Hubbard i sur., 2003) i desizobutiril-ciklezonid (Nave i sur., 2005). Nakon esterifikacije kompleks lijeka i masne kiseline se uklapa u membranu stanice te služi kao rezervar iz kojeg se lijek sporo otpušta djelovanjem lipaza i omogućuje produženo djelovanje, jednostavno doziranje i smanjenje sistemskih nuspojava (Derendorf i sur., 2006).



**Slika 10. Aktivacija ciklezonida**

(Derendorf i sur., 2006)



**Slika 11. Lipidna konjugacija budezonida**

(Miller-Larsson i sur., 1998)

Kada IKS dospiju u cirkulaciju vežu se za proteine plazme, uglavnom albumin, različitim intenzitetom koji iznosi između 71 – 99%. Visoko vezanje za proteine plazme smanjuje nastanak sistemskih nuspojava jer je samo slobodni lijek farmakološki aktivan (Derendorf i sur., 2006).

Veliki utjecaj na oralnu apsorpciju te količinu lijeka koja dostigne u pluća imaju vrsta uređaja za inhalaciju, vrsta formulacije lijeka odnosno veličina čestica i tehnika inhalacije. Najčešći uređaji koji se primjenjuju za inhalaciju su pumpica odnosno raspršivač fiksni doza (eng. *meter dose inhaler*, MDI) i inhalator suhog praha ili diskus (eng. *dry powder inhaler*, DPI). MDI sadrži lijek u obliku otopine ili suspenzije u propelentu. Najčešći propelenti su klorofluorouglijci (CFC) i hidrofluoroalkani (HFA).

Glavna razlika između ovih propelenata je veličina čestica lijeka u formulaciji, CFC-MDI formulacije imaju prosječnu veličinu čestica od oko 3,5 do 4 µm, a HFA-MDI oko 1,1 µm. Ova je činjenica bitna zato što se čestice veće od 5 µm zadržavaju u gornjem dijelu dišnog sustava te se progutaju. Manja veličina čestica u HFA-MDI formulacijama omogućuje veće deponiranje lijeka u plućima jer je prosječan promjer malih dišnih puteva oko 2 µm (Winkler i sur., 2004). Tako se, na primjer, depozicija beklometazon dipropionata u plućima povećala sa 4 do 7% primjenom CFC formulacije na 55 do 60% primjernom HFA oblika, a flunizolida s 19% (CFC) na 68% (HFA). Drugi oblik uređaja je DPI u kojem se lijek nalazi kao agregat mikroniziranog praška te je potreban snažan udah kako bi se prah pretvorio u čestice koje će se inhalirati. Zato količina lijeka deponiranog u plućima primjenom ovog oblika ovisi o brzini protoka zraka tijekom udaha, te što je veći protok nastale čestice su manje. Optimalan protok se smatra oko 60 L/min. U studiji na budezonidu pokazano je da je smanjenje protoka s 58 L/min na 36 L/min smanjilo depoziciju u plućima s 28% na 15 % (Winkler i sur., 2004).

Svi inhalacijski kortikosteroidi trenutno u primjeni se intenzivno metaboliziraju u jetri i to najviše CYP3A4 enzimima. Zato ovi lijekovi ulaze u klinički značajne interakcije s inhibitorima CYP3A4 enzima, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itraconazol), antiretroviroci (ritonavir), makrolidni antibiotici (klaritromicin) te blokatori kalcijevih kanala (verapamil). Zbog inhibicije CYP3A4 enzima, metabolizam kortikosteroida se smanjuje. Također, njihova je bioraspoloživost povećana zbog inhibicije enzima u crijevima. Istovremena primjena s inhibitorima CYP3A4 enzima dovodi do povećanog rizika nastanka nuspojava osobito Cushingovog sindroma i adrenalne insuficijencije (Daveluy i sur., 2009).

Najčešće nuspojave nastale primjenom inhalacijskih kortikosteroida su lokalnog karaktera i uključuju oralnu kandidijazu, disfoniju i kašalj zbog iritacije gornjih dišnih puteva. Ove nuspojave češće se javljaju kod osoba koje imaju neispravnu tehniku inhalacije. Mogu se umanjiti ispiranjem usta vodom ili fiziološkom otopinom nakon primjene, primjenom inhalacijskih kortikosteroida koji se aktiviraju u plućima te primjenom komorice uz MDI inhalatore. Uporaba komorice poboljšava unos lijeka u pluća i smanjuje učestalost oralne kandidijaze. Lokalne nuspojave također se javljaju rjeđe kod formulacija s HFA zbog manjih čestica i manjeg odlaganja u orofarinksu (Gudelj i Miše, 2013). Sistemske nuspojave koje nastaju kao posljedica apsorpcije kortikosteroida u sistemsku cirkulaciju kroz pluća obično nisu problem kod pacijenata na niskim i srednjim dozama IKS, a mogu se javiti kod pacijenata na visokim dozama i nakon dugotrajne terapije. Glavne sistemske nuspojave su osteoporoza, hipertenzija, adrenalna supresija, katarakta i dijabetes ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Dugotrajna primjena sistemskih kortikosteroida ima slične nuspojave, ali postoji rizik nastanka nuspojava povezanih sa kratkoročnom primjenom visokih doza sistemskih kortikosteroida. U djece, najčešće nuspojave povezane sa kratkoročnom primjenom su povraćanje, bihevioralne promjene (hiperaktivnost, depresija i agresivno ponašanje), poremećaji spavanja te povećan rizik od infekcija (Aljebab i sur., 2016). Najznačajnija nuspojava dugotrajne primjene kortikosteroida je supresija nadbubrežne žlijezde što dovodi do nedovoljne proizvodnje kortizola nakon prekida terapije, pa je kod tih bolesnika potrebno redovito pratiti funkciju kore nadbubrežne žlijezde. Intenzitet adrenalne supresije je vrlo individualan i ovisi o faktorima kao što su vrsta kortikosteroida i način njihove primjene. Kortikosteroidi sa dugačkim vremenom polu-života (betametazon i deksametazon) imaju i produžen supresivni učinak na nadbubrežne žlijezde pa se u praksi daje prednost kortikosteroidima poput prednizolona koji imaju kraće vrijeme poluživota. Prema podacima iz tablice vidi se da je omjer ekvivalentnih doza betametazona i prednizolona 25:4, što znači da je potrebno 5 mg prednizolona da bi imao sličnu učinkovitost kao 0,75 mg betametazona. Dok je omjer inhibitornog učinka na HHA os ova dva lijeka 50:1, pa je potrebno 50 mg prednizolona da bi se dobio ekvivalentan inhibitory učinak 1 mg betametazona. Vrijeme primjene kortikosteroida također utječe na rizik adrenalne supresije. Prirodna produkcija kortizola najveća je ujutro te opada tijekom dana. Zato je najbolje uzimati lijek ujutro kako bi se pratio prirodni ciklus proizvodnje kortizola. Ako je potrebno doziranje dva puta dnevno, tada se preporuča 2/3 doze primijeniti ujutro, a 1/3 u drugom dijelu dana (Cutrera i sur., 2017).

Kako bi se smanjio rizik nastanka adrenalne supresije, doza sistemskih kortikosteroida se postupno smanjuje. Način smanjivanja doze ovisi o vrsti i dozi primjenjenog lijeka. Na primjer, smanjivanje doze prednizona kod odraslih se provodi svakih 3 do 7 dana za 2.5-5 mg sve dok se ne postigne fiziološka razina prednizona koja iznosi oko 5-7.5 mg. Nakon toga pacijent prelazi na dozu hidrokortizona od 20 mg koja se smanjuje za 2.5 mg svaki tjedan (Liu i sur., 2013).

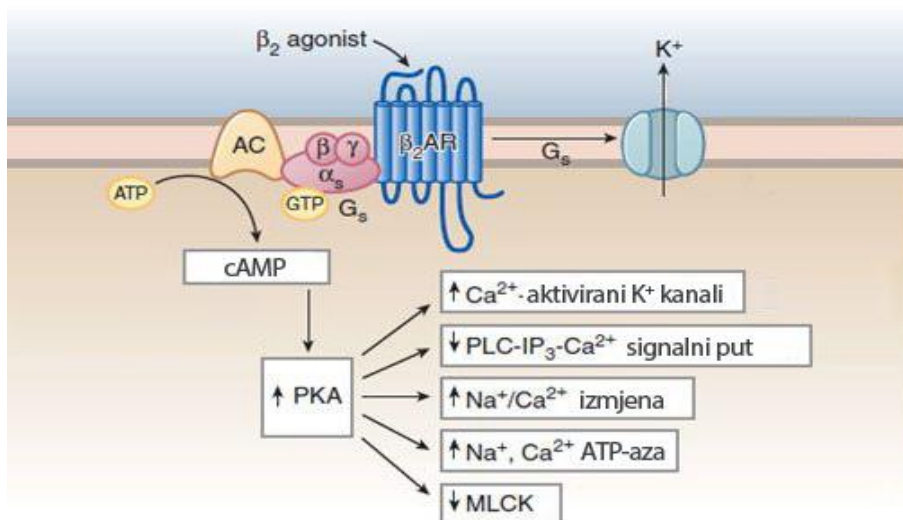
#### **4.5. Agonisti $\beta_2$ -adrenergičkih receptora**

Agonisti  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora imaju izrazito važnu ulogu u terapiji astme. Dijele se na brzodjelujuće (SABA) i dugodjelujuće (LABA). Brzodjelujući  $\beta_2$ -agonisti glavni su lijekovi u simptomatskoj terapiji astme te omogućuju brzu bronhodilataciju tijekom akutnih egzacerbacija, a najvažniji lijek iz ove skupine je salbutamol. Oni se također primjenjuju i u prevenciji bronhokonstrikcije uzrokovane vježbanjem. Brza primjena ovih lijekova ključna je za brzo olakšanje simptoma akutnih napadaja, ali česta primjena ovih lijekova je znak loše kontrole bolesti, pa je potrebno razmotriti povećanje doza temeljnih lijekova za kontrolu astme. Ako kratko djelujući  $\beta_2$ -agonisti ne pomognu pri olakšanju akutnih napadaja, potrebna je hitna medicinska pomoć te je potrebno razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti imaju ulogu u dugoročnoj kontroli bolesti te se gotovo uvijek koriste u kombinaciji s IKS. Najčešće se doziraju dva puta dnevno, no moguća je i primjena jednom dnevno ako liječnik procjeni da je to dovoljno za uspješnu kontrolu astme. Ako se primjenjuju jednom dnevno, onda se najčešće primjenjuju navečer kako bi spriječili simptome astme tijekom spavanja, no mogu se primjenjivati i ujutro ako pacijent pretežito ima dnevne simptome ([www.halmed.com](http://www.halmed.com)). Lijekovi iz ove skupine koji se trenutno koriste su salmeterol i formoterol. Indicirani su kada se dobra kontrola bolesti ne može postići srednjim dozama inhalacijskih kortikosteroida. Najčešće se koriste fiksne kombinacije IKS i LABA u istom inhalatoru što povećava suradljivost pacijenata. Nadalje, dugodjelujući  $\beta$ -agonisti imaju sinergističko djelovanje sa inhalacijskim kortikosteroidima, što omogućava primjenu manjih doza kortikosteroida ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)). Njihova samostalna primjena se ne preporuča jer je pokazano da povećavaju učestalost smrtnih slučajeva povezanih sa astmom (Saguil i Garcia, 2014). Salmeterol se najčešće kombinira s flutikazonom, a formoterol s budezonidom. Također, dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti mogu se koristiti u prevenciji bronhokonstrikcije uzrokovane vježbanjem.



Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti mogu se primjenjivati i oralnim putem, ali takvi se oblici rijetko primjenjuju te nisu registrirani u Hrvatskoj.

$\beta_2$ -adrenergički receptori široko su rasprostranjeni na glatkom mišićju pa tako i u respiratornom sustavu. Prirodni agonist ovih receptora je adrenalin te njihovom aktivacijom dolazi do bronhodilatacije, vazodilatacije krvnih žila u mišićima i jetri te opuštanja maternice (Rang i sur., 2012). Zato se  $\beta_2$ -agonisti primjenjuju inhalacijski kako bi se smanjilo djelovanje na receptore na drugim tkivima.  $\beta_2$ -adrenergički receptor je transmembranski receptor povezan s G-proteinom, a aktivacija receptora dovodi do aktivacije adenilil ciklaze koja pretvara ATP (adenozin-trifosfat) u cAMP (ciklički 3',5'-adenozin-monofosfat). Povećana koncentracija cAMP-a aktivira protein kinazu A (PKA) koja fosforilira brojne supstrate što dovodi do bronhodilatacije (slika 12).



**Slika 12. Mehanizam djelovanja  $\beta_2$ -agonista** (www.mun.ca)

Glavni enzim kojeg PKA inhibira je kinaza lakog lanca miozina (eng. *myosine light chain kinase*, MLCK) koja fosforilira miozin. Smanjenom fosforilacijom miozina smanjuje se kontraktilna sila mišića te se promovira relaksacija. Nadalje, cAMP dovodi do smanjene koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  unutar stanice tako što inhibira otpuštanje kalcija iz unutarstaničnih organela te smanjuje ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  u stanicu preko stanične membrane (Johnson M, 2006). Aktivacija  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora dovodi i do aktivacije 3 vrste  $\text{K}^+$  kanala od kojih su najvažniji  $\text{Ca}^{2+}$  - aktivirani  $\text{K}^+$  kanali. Njihova aktivacija uzrokuje hiperpolarizaciju stanične membrane i pridonosi relaksaciji glatkih mišića.  $\text{K}^+$  kanali mogu biti aktivirani fosforilacijom od strane PKA, ali mogu biti aktivirani i cAMP neovisnim putem, odnosno direktnom aktivacijom pomoću G-proteina (Tanaka i sur., 2005).

Osim bronhodilatacijskog djelovanja, agonisti  $\beta_2$ -adrenergičkih smanjuju otpuštanje medijatora iz mastocita, smanjuju otpuštanje TNF- $\alpha$  iz monocita te povećavaju klirens sluzi djelovanjem na cilijarne stanice (Rang i sur., 2012).

$\beta_2$ -adrenergički agonisti trenutno u primjeni izrazito se razlikuju po svojoj farmakokinetici pa iz toga proizlazi njihova klinička primjena. Salbutamol ima brz nastup djelovanja te djeluje kratko 3 – 5 h (Rang i sur., 2012). Salmeterol i formoterol djeluju dugo, do 12 h, ali se razlikuju po brzini nastupa djelovanja. Formoterol ima brz nastup djelovanja, sličan salbutamolu, a salmeterol djeluje tek nakon 15 do 30 min (West, 2008). Ove razlike u farmakokinetici proizlaze iz razlika u strukturi lijekova odnosno razlika u lipofilnosti. Salbutamol je dovoljno hidrofilan da brzo difundira do receptora, dok salmeterol i formoterol sporije difundiraju, ali zbog svoje veće lipofilnosti stvaraju depoe u membranama stanica, što objašnjava njihovo produženo djelovanje. Brzo djelovanje formoterola unatoč njegovoj povećanoj lipofilnosti objašnjava njegov način djelovanja na receptore – formoterol je puni agonist dok je salmeterol parcijalni agonist (Lötvall, 2001).

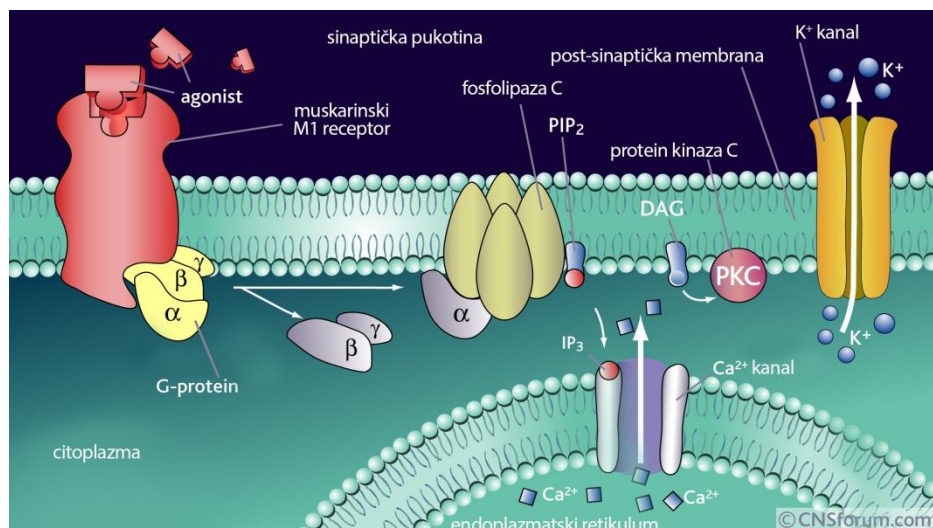
$\beta_2$ -adrenergički agonisti ne smiju se primjenjivati zajedno sa neselektivnim  $\beta$ -blokatorima kao što je propranolol. Može doći do smanjenja učinka oba lijeka i povećanog rizika nastanka akutnog napadaja astme. Primjena visokih doza kardioselektivnih  $\beta$ -blokatora također može umanjiti učinak  $\beta$ -agonista (Chang i sur., 2010). S obzirom da je jedna od nuspojava  $\beta_2$ -agonista hipokalijemija, treba biti oprezan kod istovremene primjene tih lijekova s diureticima koji ne štede kalij (hidroklorotiazid). Također, treba biti oprezan kod primjene  $\beta_2$ -agonista zajedno s lijekovima koji produžuju QT-interval (MAO inhibitori, triciklički antidepresivi) jer je povećan rizik nastanka ventrikularnih aritmija. Salbutamol je supstrat enzima CYP3A4 pa se njegova koncentracija u plazmi može povećati istovremenom primjenom CYP3A4 inhibitora. Formoterol nije supstrat tog enzima pa ne ulazi u slične interakcije ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)).  $\beta_2$ -agonisti su sigurni i učinkoviti lijekovi, ali je i kod njih moguć nastanak nuspojava. Najčešće nuspojave su tremor, tahikardija, povišenje krvnog tlaka, hipokalemija i mučnina, kod dugotrajne primjene ovih lijekova često se razvija tolerancija na nuspojave (Lulich i sur., 1986).

#### 4.6. Antagonisti muskarinskih receptora (antikolinergici)

Antikolinergici se rijetko primjenjuju kao samostalna terapija astme zbog boljeg učinka  $\beta$ -agonista (Novelli i sur., 2012), ali se mogu primjenjivati kao dodatna terapija pri neuspješnoj kontroli bolesti sa niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida ili kada se jave nuspojave na  $\beta$ -agoniste. Antikolinergici se već dugo koriste kao prva linija liječenja kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB). Najčešći lijek iz ove skupine koji se koristi u terapiji astme je ipratropij. Rijetko se primjenjuje u terapiji djece, ali se može koristiti kao dodatna terapija akutnih egzacerbacija u slučaju slabog odgovora na SABA. Tiotropij se rijetko koristi za liječenje astme, no postoje studije koje pokazuju da je njegova učinkovitost u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima slična učinkovitosti dugodjelujućih  $\beta$ -agonista u istoj kombinaciji (Ljubičić i sur., 2011).

Antikolinergici djeluju kao blokatori muskarinskih receptora, odnosno blokiraju vezanje acetilkolina na receptor pa time i neurotransmisiju parasimpatičkim živčanim sustavom. Parasimpatički živčani sustav sudjeluje u regulaciji bronhokonstrikcije i lučenja sluzi. U dišnom sustavu postoje 3 vrste muskarinskih receptora M1, M2 i M3. M1 receptori su eksprimirani ponajviše na epitelnim stanicama, gdje reguliraju lučenje vode i elektrolita, te na ganglijskim stanicama, gdje sudjeluju u neurotransmisiji. M2 receptori su eksprimirani na presinaptičkim membranama neurona te služe kao inhibicijski autoreceptori, odnosno njihova aktivacija dovodi do smanjenog izlučivanja acetilkolina i štite od pretjerane bronhokonstrikcije. Ovi receptori su često disfunkcionalni u astmi kao posljedica vezanja eozinofilnog MBP koji djeluje kao antagonist M2 receptora. M3 receptori su glavna vrsta receptora na sluznim žlijezdama i na glatkim mišićima te su glavna meta antikolinergičkih lijekova (Quirce i sur., 2015).

Vezanje acetilkolina na muskarinske receptore dovodi do aktivacije G-proteina povezanog s receptorom. Zatim dolazi do aktivacije fosfolipaze C (PLC) koja stvara inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG) iz fosfatidilinozitol-4,5-difosfata (PIP2). IP3 zatim inducira otpuštanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz sarkoplazmatskog retikuluma. Povećana koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  dovodi do aktivacije kinaze lakog lanca miozina koja fosforilira miozin i potiče kontrakciju. Nastali DAG aktivira protein kinazu C (PKC) koja fosforilira te inhibira fosfatazu lakog lanca miozina (eng. *myosine light chain phosphatase*, MLCP). MLCP defosforilira miozin pa inhibicija MLCP promovira bronhokonstrikciju (Gosens i sur., 2006).



**Slika 13. Mehanizam djelovanja muskarinskih receptora** (www.usdbiology.com)

Ipratropij je neselektivni antagonist muskarinskih receptora. Vrijeme polu-života mu je 1.6h nakon inhalacije, minimalno se veže za proteine plazme, od 0-9% *in vitro*. Slabo se apsorbira u cirkulaciju te se djelomično razgrađuje hidrolizom estera u inaktivne metabolite. Maksimalni učinak postiže nakon 1-2 h, a djeluje do 6h. Tiotropij se razlikuje od ipratropija po svojoj relativnoj selektivnosti i većem afinitetu za M1 i M3 receptore. Iako se i on veže za sve 3 vrste receptora, puno brže disocira od M2 receptora što rezultira selektivnim djelovanjem na M1 i M3 receptore. Vrijeme polu-života kompleksa M3 receptora i tiotropija je oko 35 h, a ipratropija i receptora oko 20 min. Počinje djelovati nakon 30 min, a maksimalni učinak ima nakon 3 h. Uglavnom se izlučuje putem bubrega (Restrepo, 2007). Tiotropij ima i protuupalna svojstva tako što inhibira migraciju neutrofila, smanjuje razinu nekih citokina (IL-6, TNF- $\alpha$ ) i leukotriena B4. Također usporava remodeliranje dišnih puteva tako što inhibira hipertrofiju sluznih žlijezda (Quirce i sur., 2015).

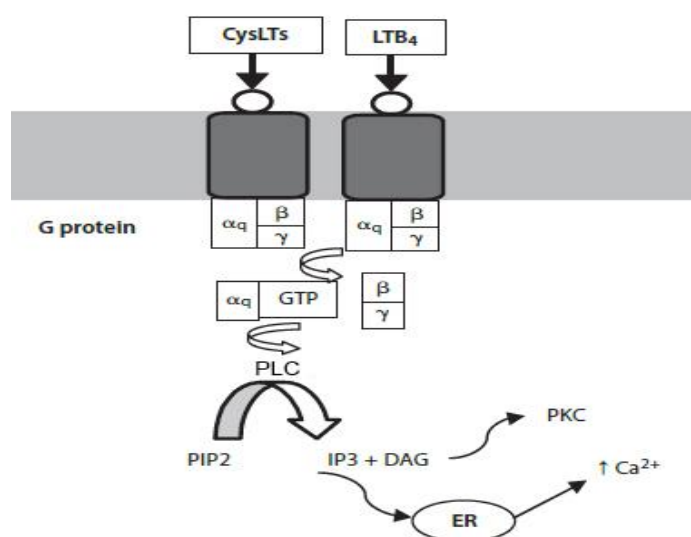
Postoji varijabilnost u odgovoru pacijenata na antikolinergike što vjerovatno ovisi o individualnom udjelu parasimpratičkog živčanog sustava u nastanku simptoma astme. Pacijenti koji će najvjerojatnije imati dobar odgovor na antikolinergike su starije osobe, osobe intolerantne na  $\beta$ -agoniste te osobe sa noćnom astmom. S obzirom na slabu apsorpciju iz dišnog sustava, svi antikolinergici imaju široku terapijsku širinu te se dobro podnose. Ako lijek dođe u doticaj sa okom mogu uzrokovati širenje zjenice i zamagljenje vida. Druge moguće nuspojave su suhoća usta, promjena okusa, zatvor, ubrzan rad srca, glaukom i retencija urina. Paradoksalni bronhospazam je rijetka nuspojava koja se javlja u oko 0.3% pacijenata (Restrepo, 2007).

## 4.7. Modifikatori leukotriena

U modifikatore leukotriena se ubrajaju lijekovi sa dva različita mehanizma djelovanja. Montelukast i zafirlukast djeluju kao blokatori leukotrienskih receptora, a zileuton inhibira enzim 5-lipooksigenazu (5-LO). Kliničke studije su pokazale da modifikatori leukotriena imaju varijabilan učinak na bronhokonstrikciju, smanjuju kašalj, upalu dišnih puteva i učestalost akutnih egzacerbacija te poboljšavaju plućnu funkciju. Ovi lijekovi se primjenjuju oralnim putem čime je povećana suradljivost pacijenata. Mogu se primjenjivati kao monoterapija blage astme, ali njihov učinak nije bolji od niskih doza IKS. Zato se oni najčešće primjenjuju kao dodatna terapija IKS čime poboljšavaju kontrolu bolesti te omogućuju primjenu manjih doza IKS ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Još jedna važna indikacija modifikatora leukotriena jest terapija astme uzrokovane aspirinom jer je u ovom obliku bolesti povećana proizvodnja leukotriena (Dahlén i sur., 1998). Montelukast se može primjenjivati kod djece starije od 2 godine te se dozira jednom dnevno. Zafirlukast mogu uzimati djeca starija od 7 godina, a dozira se dva puta dnevno. Zileuton smiju uzimati samo djeca starija od 12 godina (Banasiak i Meadows-Oliver, 2005).

Zileuton djeluje kao inhibitor 5-lipooksigenaze (5-LO). 5-LO najvažniji je enzim u sintezi leukotriena iz arahidonske kiseline. Leukotrieni su važna podskupina lipidnih medijatora eikozanoida te su povezani sa astmom i alergijskim odgovorom. Uglavnom nastaju u upalnim stanicama poput polimorfonuklearnih leukocita, makrofagima, eozinofilima i mastocitima (Hedi i Norbert, 2004). Njihovi su učinci u astmi brojni i posredovani su receptorima na ciljnim stanicama. Leukotrieni su najjači bronhokonstriktori u ljudskom organizmu. Osim toga dovode do nakupljanja i aktivacije upalnih stanica u plućima, kao i do povećanja stvaranja sluzi uz povećanje propusnosti kapilara, što dovodi do edema sluznice. Ove promjene zajedno dovode do opstrukcije bronha (Vrbica, 2013). Sinteza leukotriena započinje djelovanjem fosfolipaze A2 koja stvara arahidonsku kiselinu iz membranskih fosfolipida. Nakon toga 5-LO pretvara arahidonsku kiselinu u 5-HPETE (eng. 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid) koji dehidracijom prelazi u LTA<sub>4</sub>. LTA<sub>4</sub> može sudjelovati u 2 reakcije. Djelovanjem LTA<sub>4</sub> hidrolaze nastaje LTB<sub>4</sub>, a djelovanjem LTC<sub>4</sub> sintaze dolazi do konjugacije reduciranog glutationa na C6 atomu LTA<sub>4</sub> i nastanka LTC<sub>4</sub>. Sinteza leukotriena se nastavlja djelovanjem glutamil-transpeptidaze koja uklanja glutaminsku kiselinu iz LTC<sub>4</sub> te nastaje LTD<sub>4</sub>. Na kraju dipeptidaza uklanja glicin sa LTD<sub>4</sub> te nastaje LTE<sub>4</sub> (Singh i sur., 2010).

LT se vežu na dvije vrste receptora, to su BLT i cysLT receptori. LTB<sub>4</sub> je uključen u razvoju upale i imunog odgovora. Veže se za stanične receptore zvane BLT receptori, postoje dvije vrste tih receptora BLT1 i BLT2. BLT1 receptori su visokog afiniteta te posreduju kemotaksiju, agregaciju stanica i adherenciju za endotel. BLT2 receptori posreduju pri degranulaciji stanica i stvaranju kisikovih radikala. Leukotrieni LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub> se nazivaju cisteinil-leukotrieni te se vežu za dvije vrste receptora: cysLT1 i cysLT2 koji se razlikuju prema afinitetu za antagoniste LT receptora. Montelukast i zafirlukast djeluju kao selektivni antagonisti cysLT1 receptora. Ovi receptori se uglavnom nalaze na glatkim mišićnim stanicama, vaskularnom endotelu, plućnim makrofagima te na leukocitima (Hedi i Norbert, 2004). Svi receptori za leukotriene povezani su s G-proteinom te vezanje liganda na receptor aktivira niz signalnih puteva ovisno o staničnom tipu, vrsti receptora i vrsti liganda. Najvažniji unutarstanični signalni put (slika 13) koji aktiviraju je posredovan PLC koja dovodi do povećanja unutarstanične koncentracije Ca<sup>2+</sup> i aktivacije PKC (Singh i sur., 2010).



**Slika 13. Signalni put leukotrienskih receptora** (Singh i sur., 2010)

Montelukast se dobro apsorbira nakon oralne primjene te mu je bioraspoloživost oko 60-70%. Izrazito se veže za proteine plazme, preko 99%. Metabolizira se u jetri, većinom pomoću CYP2C8, te djelomično CYP2C9 i CYP3A4 enzimima, a izlučuje se putem žuči (Filppula i sur., 2011). Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 2 - 4 h, a vrijeme poluživota mu iznosi od 2.7 - 5.5 h (www.pubchem.com). Bioraspoloživost zafirlukasta nije poznata, ali je poznato da hrana smanjuje njegovu bioraspoloživost za 40%. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 3 h, a vrijeme poluživota iznosi oko 10h. Kao i kod montelukasta, udio lijeka vezanog za proteine plazme iznosi preko 99%.

Metabolizira se u jetri, uglavnom pomoću CYP2C9 enzima te se većinom izlučuje putem žuči, udio lijeka koji se izlučuje urinom nakon oralne primjene iznosi manje od 10% (Dekhuijzen i Koopmans, 2002). Zileuton se gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene, metabolizira se u jetri enzimima CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4 te se izlučuje putem žuči. Udio vezanog lijeka za proteine plazme iznosi oko 93%, a vrijeme polu-života mu je oko 2.5 h (www.pubchem.com). S obzirom da se montelukast metabolizira putem CYP450 enzima, potreban je oprez kod istovremene primjene s induktorima CYP-a kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin. U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital i montelukast, površina ispod krivulje (AUC) za montelukast bila je smanjena za 40%. Istraživanja *in vitro* pokazala su da je montelukast jaki inhibitor CYP2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova pokazali su da montelukast ne inhibira CYP2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast značajno mijenjao metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom tog enzima (www.halmed.hr).

Zafirlukast djeluje kao inhibitor enzima CYP2C9 i CYP3A4. Pokazano je da ulazi u interakcije s varfarinom te uzrokuje klinički značajno produženje protrombinskog vremena. Koncentracija zafirlukasta u plazmi smanjuje se istovremenom primjenom s eritromicinom i teofilinom, a povećava istovremenom primjenom s acetilsalicilnom kiselinom (Dekhuijzen i Koopmans, 2002). Zileuton je inhibitor CYP1A2 enzima te može usporiti metabolizam lijekova koji se pretežito metaboliziraju tim putem (npr: varfarin, teofilin, propranolol) pa je potreban oprez pri istovremenoj primjeni (Lu i sur., 2013). Antagonisti leukotriena se obično dobro podnose te rijetko mogu uzrokovati nespecifične nuspojave poput glavobolje, mučnine te boli u trbuhu (Rang i sur., 2012). Zileuton i zafirlukast su povezani sa toksičnošću jetre pa se preporuča praćenje jetrenih enzima tijekom terapije (Alldredge i sur., 2013).

## 4.8. Metilksanteni

Teofilin je relativno slab bronhodilatator te ima blaga protuupalna svojstva. Najčešće se primjenjuje oralno u formulacijama produženog oslobađanja. Može se primjenjivati, ali se ne preporuča za rutinsku primjenu, kao dodatna terapija pacijentima koji ne mogu dobro kontrolirati astmu samo IKS ili kombinacijom IKS i LABA. Primjenu teofilina bi trebalo izbjegavati kod djece ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Aminofilin je teofilin s etilendiaminom u omjeru 2:1. Ovakav se oblik može primjenjivati *i.v.* kao dodatna terapija akutnog napadaja, ali GINA smjernice njegovu primjenu ne preporučaju zbog slabe učinkovitosti i visokog rizika razvoja nuspojava.

Glavni mehanizam djelovanja teofilina je inhibicija fosfodiesteraza (PDE) koja razgrađuju cAMP i cGMP. Inhibicija PDE dovodi do relaksacije glatkih mišića bronha, ali su potrebne visoke koncentracije za maksimalan bronhodilatacijski učinak. Teofilin ima još brojne mehanizme djelovanja koji možda pridonose terapijskom učinku i navedeni su u tablici 11.

**Tablica 11. Mehanizmi djelovanja teofilina** (Barnes, 2010).

Inhibitor fosfodiesteraze (neselektivni)
Antagonist adenzinskih receptora
Inhibicija NF- $\kappa$ B
Inhibitor fosfoinozidit-3-kinaze $\delta$ (PI3K $\delta$ )
Povećava stvaranje IL-10
Inducira apoptozu upalnih stanica
Inhibira poli(ADP-riboza)polimerazu-1 (PARP-1)
Povećava aktivnost histon deacetilaze (HDAC)

Adenozin indirektno izaziva bronhokonstrikciju tako što potiče otpuštanje histamina iz mastocita. Teofilin djeluje kao inhibitor adenzinskih A1 i A2 receptora pri terapijskim koncentracijama. Antagonizam adenzinskih receptora povezan je s nuspojavama teofilina kao što su aritmije i povećana dijureza. Protuupalna svojstva teofilina pripisuju se njegovom djelovanju na povećano stvaranje IL-10, inhibiciju NF- $\kappa$ B te indukciju apoptoze upalnih stanica. Aktivacija HDAC dovodi do smanjene ekspresije proupalnih gena, ovim mehanizmom djelovanja teofilin može i povećati učinak kortikosteroida. Povećanje aktivnosti HDAC se javlja već pri niskim koncentracijama teofilina u plazmi (oko 5mg/L). Enzimi PI3K  $\delta$  i PARP-1 sudjeluju u odgovoru stanica na oksidativni stres pa se pretpostavlja da njihova inhibicija dovodi do stanične smrti (Barnes, 2010).



Neki od ovih mehanizama djelovanja javljaju se tek pri visokim koncentracijama teofilina te još nije jasno koji mehanizmi su bitni za klinički učinak teofilina pri terapijskim koncentracijama (Barnes, 2010).

Teofilin se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Njegova farmakokinetika izrazito varira među pacijentima i teško ju je predvidjeti. Maksimalna koncentracija u plazmi, nakon primjene oblika produženog oslobađanja, postiže se nakon 6 - 10 h. Udio vezanog lijeka za proteine plazme iznosi oko 40% ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Vrijeme polu-života ovisi o brojnim faktorima te ga je teško predvidjeti. Prosječno vrijeme poluživota u djece iznosi oko 3 h, ali može varirati između 1 - 6 h. U odraslih nepušača prosječno vrijeme polu-života je oko 8 h, ali varira između 6 - 13 h. Oko 90% primijenjene doze se metabolizira u jetri pomoću CYP enzima (1A2, 2E1 i 3A3) te se izlučuje urinom. Izlučivanje teofilina je smanjeno kod osoba s oslabljenom funkcijom jetre i starijih osoba pa je potrebna prilagodba doze. ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Pri uvođenju teofilina u terapiju potrebna je titracija doze, doziranje teofilina je navedeno u tablici 12.

**Tablica 12. Doziranje teofilina** ([www.drugs.com](http://www.drugs.com))

	<b>Djeca &lt; 45 kg</b>	<b>Djeca &gt; 45 kg i odrasli</b>
Početna doza	12-14 mg/kg/dan , max 300 mg/dan podijeljeno u 2 doze	300 mg/dan podijeljeno u 2 doze
Nakon 3 dana	16 mg/kg/dan , max 400 mg/dan podijeljeno u 2 doze	400 mg/dan podijeljeno u 2 doze
Nakon još 3 dana	20 mg/kg/dan , max 600 mg/dan podijeljeno u 2 doze	600 mg/dan podijeljeno u 2 doze

Teofilin ima izrazito usku terapijsku širinu. Terapijski učinkovita koncentracija teofilina u plazmi iznosi 10 – 20 µg/mL, a smatra se da je toksična razina iznad 20 µg/mL iako se nuspojave mogu pojaviti i pri normalnim terapijskim koncentracijama. Teofilin ima brojne nuspojave te se najčešće javljaju na početku liječenja i često su prolazne. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, glavobolja, nesanica, tremor, razdražljivost i uznemirenost. Pri toksičnim koncentracijama u plazmi (80 – 100 µg/mL) teofilin uzrokuje konvulzije, aritmije pa čak i smrt ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)).

Zato je potrebno pratiti koncentraciju u plazmi na početku terapije, ako se uvodi ili prekida istodobna primjena drugih lijekova, ako se pojave nuspojave pri uobičajenim dozama te ako se ne ostvari očekivani terapijski učinak. Zbog tako uske terapijske širine, teofilin ulazi u interakcije s brojnim lijekovima. Lijekovi koji inhibiraju njegov metabolizam (cimetidin, ciprofloksacin, verapamili i dr.) dovest će do povećanja koncentracije u plazmi i razvoja nuspojava, a ako je njegov metabolizam induciran (fenitoin, karbamazepin, rifampicin), neće se postići dobra terapijska učinkovitost. Također, metabolizam teofilina povećan je oko 50% kod pušača. Razinu teofilina u plazmi povećavaju i pića sa kofeinom poput kave ili crnog čaja ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)).

## **4.9. Kromoni**

Uloga kromona u terapiji astme je ograničena. Imaju slab protuupalni učinak i manje su učinkoviti od niskih doza IKS. U ovu skupinu pripadaju natrijev kromoglikat (kromolin) i nedokromil. Mogu se koristiti kao dodatna terapija blažih oblika bolesti te se mogu koristiti u prevenciji akutnih napadaja uzrokovanih vježbanjem. Zbog slabe učinkovitosti ne preporuča se njihova primjena u terapiji djece mlađe od 5 godina ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

Kromoni djeluju kao stabilizatori mastocita odnosno sprječavaju njihovu degranulaciju i otpuštanje brojnih medijatora upale. Mehanizam djelovanja ovih lijekova nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da inhibiraju transport kalcija na membranama mastocita te ih na taj način stabilizira. Nakon inhalacije oko 80% doze lijeka se proguta i izluči putem gastrointestinalnog sustava, a apsorbirani dio doze se izlučuje bubrezima i jetrom kao nepromijenjeni lijek. Vrijeme poluživota u plazmi iznosi oko 80 min ([www.pubchem.com](http://www.pubchem.com)). Ima spor nastup djelovanja te se poboljšanja simptoma javljaju nakon 2 do 4 tjedna terapije ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Nuspojave su rijetke i uključuju kašalj te bol u grlu ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

#### 4.10. Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela koriste se za liječenje određenih fenotipova teške refraktorne astme koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i drugim temeljnim lijekovima ili se njihovom primjenom ne može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti. Oko 5 - 10% pacijenata imaju ovakav oblik astme te su teški financijski teret za zdravstveni sustav (O'Byrne, 2013). Najčešća monoklonska protutijela koja se koriste u liječenju astme su omalizumab, mepolizumab i reslizumab (medscape).

Omalizumab je humanizirano IgG monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK iz stanične linije jajnika kineskog hrčka. Veže se za Fc $\epsilon$ 3 regiju IgE te onemogućava njegovo vezanje za Fc $\epsilon$ RI receptore mastocita, na taj način smanjuje otpuštanje medijatora upale odnosno imuni odgovor na alergene. Dodatno, smanjuje ekspresiju Fc $\epsilon$ RI receptora na mastocitima i bazofilima (Thomson i Chaudhuri, 2012). Primjenjuje se kao dodatna terapija kod pacijenata s teškom perzistentnom alergijskom astmom i povišenim serumskim IgE čija bolest nije dobro kontrolirana IKS i LABA. Njegova primjena dovodi do poboljšanja simptoma, manje potrebe za simptomatskim lijekovima, omogućuje smanjenje doza oralnih kortikosteroida i smanjuje rizik nastanka egzacerbacija ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Primjenjuje se supkutano, svaka 2 do 4 tjedna u dozama od 150 do 375 mg. Sporo se apsorbira s prosječnom bioraspoloživošću od 62%, a maksimalnu koncentraciju postiže nakon 7 do 8 dana. Vrijeme polu-života je varijabilno i iznosi između 1 i 4 tjedna. Razgrađuje se u retikuloendotelnom sustavu i u stanicama endotela te se dio izlučuje nerazgrađen putem žuči. Mora se primjenjivati najmanje 16 tjedana kako bi se pokazala učinkovitost. Najvažnija nuspojava omalizumaba je anafilaktička reakcija ali ona se javlja rijetko, najčešće se pojavljuje 2 sata nakon primjene. Također, mogu se javiti lokalne promjene na mjestu uboda poput svrbeža, oticanja i boli (Thomson i Chaudhuri, 2012). Omalizumab je u Europi odobren za primjenu u djece starije od 6 godina dok je u SAD-u odobrena primjena samo za djecu stariju od 12 godina (Licari i sur., 2014).

Mepolizumab je humanizirano IgG monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK. Veže se s visokim afinitetom i specifičnošću za humani IL-5 koji je glavni citokin odgovoran za rast, diferencijaciju te aktivaciju eozinofila. Mepolizumab inhibira biološku aktivnost IL-5 tako što blokira vezanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Primjenjuje se kao dodatna terapija u liječenju teške eozinofilne astme kod pacijenata koji ne mogu postići dobru kontrolu bolesti s IKS i LABA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Primjenjuje se supkutano u dozama od 100 mg svaka 4 tjedna. Smiju ga primjenjivati samo osobe starije od 12 godina ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). IL-5 uglavnom proizvode Th2 limfociti, eozinofili i mastociti, a manjim dijelom i epitelne stanice te NK (eng. natural killer) stanice. Receptor za IL-5 je transmembranski receptor povezan za tirozin kinazama, uglavnom se nalazi na eozinofilima i bazofilima (Hilvering i sur., 2015). Kliničke studije su pokazale da je IL-5 povišen u pacijenata sa astmom te da njegova koncentracija korelira sa kliničkim značajkama bolesti (Busse i sur., 2010). Sporo se apsorbira s bioraspoloživošću između 65 i 75%, a maksimalnu koncentraciju postiže nakon 4 do 8 dana. Vrijeme polu-života kreće se između 16 i 22 dana. U kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljivane nuspojave bile su glavobolja, reakcije na mjestu primjene i bol u leđima ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama mijeloma miša (NS0) pomoću tehnologije rekombinantne DNK. To je novi lijek odobren 2016. godine. Primjenjuje se u istoj indikaciji kao i mepolizumab, ali ga smiju primjenjivati samo osobe starije od 18 godina. Kod bolesnika tjelesne težine manje od 35 kg ili veće od 199 kg preporučena doza je 3 mg/kg tjelesne težine. Za bolesnike težine između 35 i 199 kg doza ovisi o masi te iznosi između 100 - 575 mg. Različito od ostalih monoklonskih protutijela, reslizumab se primjenjuje intravenskom infuzijom svaka četiri tjedna. Namijenjen za dugotrajno liječenje pa o nastavku liječenja odlučuje se najmanje jedanput godišnje na temelju težine i razini kontrole bolesti. Vršne koncentracije u serumu od približno 80 µg/ml obično se opažaju na kraju infuzije. Smatra se da se reslizumab razgrađuje enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline, a vrijeme polu-života mu je približno 24 dana. Najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja bila je povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, što se dogodilo u približno 2 % bolesnika. No to povišenje je prolazno i asimptomatsko te ne zahtijeva prekid liječenja. Anafilaktička reakcija nastala je u manje od 1 % bolesnika ([www.halmed.com](http://www.halmed.com)).

## 5. Zaključci

- Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva izrazito komplicirane etiologije, karakterizirana varijabilnim i ponavljajućim simptomima. Glavne karakteristike astme su opstrukcija i upala dišnih puteva te bronhalna preosjetljivost
- Standardna definicija astme nije uvijek lako primjenjiva u male djece zbog izrazito varijabilnog tijeka bolesti, a ograničenje protoka kroz bronhe te bronhalna upala ne mogu se lako rutinski mjeriti.
- Detaljna anamneza i fizikalni pregled su temelj dijagnoze astme u djece mlađe od 5 godina jer je tada teško ispitati plućnu funkciju metodama poput spirometrije. Potreban je razvoj i validacija novih metoda za pouzdano ispitivanje plućne funkcije kod male djece.
- Gotovo sva djeca mogu učinkovito upotrebljavati inhalacijsku terapiju, a izbor inhalatora i pomagala mora biti individualiziran i prilagođen dobi djeteta.
- Farmakoterapija astme u djece je stupnjevita te se sastoji od kontrolne i simptomatske terapije, ali se koraci u terapiji donekle razlikuju od liječenja u odraslih.
- Inhalacijski kortikosteroidi su najvažnija temeljna terapija u svim dobnim skupinama.
- Brzodjelujući  $\beta_2$ -agonisti glavni su lijekovi u simptomatskoj terapiji astme te omogućuju brzu bronhodilataciju tijekom akutnih egzacerbacija. Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti imaju ulogu u dugoročnoj kontroli bolesti te se gotovo uvijek koriste u kombinaciji s IKS.
- Antagonisti muskarinskih receptora se rijetko koriste u terapiji astme u djece. Ipratropij se može koristiti kao dodatna terapija tijekom egzacerbacijau slučaju lošeg odgovora na salbutamol. Tiotropij se može primjenjivati samo kod djece starije od 12 godina.
- Modifikatori leukotriena najčešće se primjenjuju u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima te se mogu koristiti za liječenje astme uzrokovane aspirinom. Jedino montelukast se može koristiti kod djece mlađe od 5 godina.
- Primjena teofilina bi se trebala izbjegavati kod djece, ali ga je moguće primjeniti ako se kontrola astme ne može postići drugim lijekovima. Kromoni imaju sličnu ulogu u liječenju astme kao i teofilin, ali imaju prednost zbog dobrog sigurnosnog profila.
- Monoklonska protutijela mogu se koristiti u djece starije od 12 godina sa određenim fenotipovima teške refraktorne astme.

## 6. Literatura

1. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11(2), 137-143.
2. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3), 701-721.
3. Albuali WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(17), 1809-1815.
4. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR. Applied Therapeutics; The Clinical Use of Drugs. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013, str. 588.
5. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*, 2016, 101(4), 365-370.
6. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 106(3), 453-459.
7. Asthma, 2017., <http://emedicine.medscape.com>, pristupljeno 1.11.2016
8. Astma, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 1.11.2016.
9. Atopy, 2003., <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com>, pristupljeno 9.5.2017.
10. Banasiak NC, Meadows-Oliver M. Leukotrienes: Their Role in the Treatment of Asthma and Seasonal Allergic Rhinitis. *Pediatr Nurs*, 2005, 31(1), 35-38.
11. Barbanel D, Eldridge S, Griffiths C. Can a self-management programme delivered by a community pharmacist improve asthma control? A randomised trial. *Thorax*, 2003, 58, 851-854.
12. B rnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*, 2015, 60(3), 455-468.
13. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(1), 29-43.
14. Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals*, 2010, 3(3), 725-747.
15. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1), 145-152.

16. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(6), 1537-1538.
17. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius Ev, Stewart AW. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(2), 171-178.
18. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2014, 383(9928), 1549-1560.
19. Berger WE, Ciclesonide: a closer look at its systemic and oropharyngeal safety profile. *Curr Drug Saf*, 2006, 1(3), 265-70.
20. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111(1), 180-186.
21. Bernstein JA, Levy ML. Clinical asthma. Boca Raton, CRC Press, 2014.
22. Bharadwaj AS, Bewtra AK, Agrawal DK. Dendritic cells in allergic airway inflammation. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(7), 686-699.
23. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, Martin AC, Khoo SK, Cox DW, Geelhoed GC, McMinn PC, Goldblatt J, Gern JE, Le Souëf PN. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J*, 2011, 37(5), 1037-1042
24. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2011, 25(6), 507-518.
25. Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 125(4), 803-813.
26. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, 2002, 57(3), 226-230.
27. Chang CL, Mills GD, McLachlan JD, Karalus NC, Hancox RJ. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise. *Intern Med J*, 2010, 40(3), 193-200.

28. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, Gangnon RE, Page CD, Jackson DJ. Evaluation of the Modified Asthma Predictive Index in High-Risk Preschool Children. *The journal of allergy and clinical immunology in practice*, 2013, 1(2), 10.1016.
29. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(11), 1308-1311.
30. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4), 441-448.
31. Cromolyn Sodium, 2017. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), pristupljeno 26.6.2017.
32. Cromolyn sodium, [www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), pristupljeno 20.6.2017.
33. Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, Miraglia Del Giudice M, Piacentini G, Scaglione F, Ullmann N, Moschino L, Galdo F, Duse M. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital J Pediatr*, 2017, 43, 31.
34. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dubé LM, Dahlén SE. Benefits from Adding the 5-Lipoxygenase Inhibitor Zileuton to Conventional Therapy in Aspirin-intolerant Asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(4), 1187–1194.
35. Daveluy A, Raignoux C, Miremont-Salamé G, Girodet PO, Moore O, Haramburu F, Molimard M. Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65, 743–745.
36. Dekhuijzen PN, Koopmans PP. Pharmacokinetic profile of zafirlukast. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(2), 105–114.
37. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*, 2006, 28, 1042–1050.
38. Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 23, 468-481.
39. Diong B, Singh K, Menendez R. Effects of two inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist combinations on small-airway dysfunction in mild asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Asthma Allergy*, 2013, 6, 109-116.



40. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, 2007. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov) pristupljeno 1.11.2016.
41. Eysers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2011, 41(4), 482–489.
42. Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Reevaluation of the Microsomal Metabolism of Montelukast: Major Contribution by CYP2C8 at Clinically Relevant Concentrations. *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39(5), 904–911.
43. Formoterol, 2017. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), pristupljeno 12.4.2017.
44. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Cedeón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*, 2014, 134(2), 535–546.
45. Gagro A. Astma u djece. *Acta Med Croatica*, 2011, 65, 169–179.
46. Georgitis JW, Flesher KA, Szeffler SJ. Bioavailability assessment of a liquid prednisone preparation. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 70(4), 243–247.
47. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2016., [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) pristupljeno 24.10.2016.
48. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach, 2007. [www.who.int](http://www.who.int), pristupljeno 1.11.2016.
49. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respiratory Research*, 2006, 7(1), 73.
50. Gremse DA. GERD in the Pediatric Patient: Management Considerations. *Medscape General Medicine*, 2004, 6(2), 13.
51. Gudelj I, Miše K. Smjernice za liječenje astme – uloga IKS-a. *Medicus*, 2013, 22(1), 13–20.
52. Hedi H, Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004, 2, 99–105.
53. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemie`re C, Martin J, Tarlo SM, Vandenplas O, Tore`n K. An Official American Thoracic Society Statement: Work-Exacerbated Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184, 368–378.
54. Hilvering B, L Xue, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9(4), 135–145.

55. Hubbard WC, Blum AE, Bickel CA, Heller NM, Schleimer RP. Detection and quantitation of fatty acid acyl conjugates of triamcinolone acetonide via gas chromatography-electron-capture negative-ion mass spectrometry. *Anal Biochem*, 2003, 322, 243–250.
56. Ivković-Jureković I. Specifičnosti astme dječje dobi. *Medicus* 2013, 22(1), 43-48.
57. Johnson M. Molecular mechanisms of  $\beta$ 2-adrenergic receptor function, response, and regulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117 (1), 18-24.
58. Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? A systematic review. *J Asthma Allergy*, 2012, 5, 21-6.
59. Kaplan AG, Balte MS, Bel AD, Kim H, McIvor AR. Diagnosis of asthma in adults. *Canadian Medical Association Journal*. 2009, 181(10), 210–220.
60. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*, 2001, 108(3), E48
61. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foadelli T, Barberi S, Marseglia GL. Omalizumab in Children. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(6), 491–502.
62. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2013, 9, 30.
63. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, Bowatte G, Allen KJ, Dharmage SC. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2015, 104(467), 38-53.
64. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad SH, Kull I, Krämer U, von Berg A, Eller E, Høst A, Kuehni C, Spycher B, Sunyer J, Chen CM, Reich A, Asaranoj A, Puig C, Herbarth O, Mahachie John JM, Van Steen K, Willich SN, Wahn U, Lau S, Keil T. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*, 2012, 29, 7(8).
65. Lötvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med*, 2001, 95, 7–11.

66. Lu P, Schrag ML, Slaughter DE, Raab CE, Shou M, Rodrigues AD. Mechanism-based inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 1A2 by zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11), 1352–1360.
67. Lulich KM, Goldie RG, Ryan G, Paterson JW. Adverse reactions to beta 2-agonist bronchodilators. *Med Toxicol*, 1986, 1(4), 286-99.
68. Ljubičić Đ, Matković Z, Piskac-Živković N, Tudorić N. Uloga antikolinergika u liječenju astme. *Medicus*, 2011, 20(2), 215-219.
69. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(4), 595-601.
70. Meraz EG, Nazeran H, Ramos CD, Nava P, Diong B, Goldman MD. Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. *BioMedical Engineering OnLine*, 2011, 10:21.
71. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlbäck M, Tunek A, Brattsand R. Reversible Fatty Acid Conjugation of Budesonide. *Drug Metabolism and Disposition*, 1998, 26 (7), 623-630.
72. Mohan Harsh, The Respiratory System. U: Textbook of pathology. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010, str 461-506.
73. Montelukast. [www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), pristupljeno 20.6.2017
74. Moscato G. Focus on work-related asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013, 45(3),67-73.
75. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*, 2010, 690(1-2), 24–39.
76. Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem*, 2013, 46(7-8), 566-578.
77. Nave R, McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. *Journal of Asthma and Allergy*, 2008, 1, 11-18.
78. Nave R, Meyer W, Fuhst R, Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(6), 390-6.
79. Neurochemicals and their Receptors. [www.usdbiology.com](http://www.usdbiology.com), pristupljeno 5.7.2017.
80. Novelli F, Malagrino L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of Anticholinergic Drugs in Asthma. *Expert Rev Resp Med*, 2012, 6(3), 309-319.

81. O'Byrne PM. Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma. *Can Respir J*, 2013, 20(1), 23–25.
82. Ober C and Yao T. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunol Rev*, 2011, 242(1), 10–30.
83. Patiño CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy*, 2001, 56, 279–286.
84. Popović-Grle S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus*, 2013, 22(1), 7-12.
85. Powell RM, Hamilton LM, Holgate ST, Davies DE, Holloway JW. ADAM33: a novel therapeutic target for asthma. *Expert Opin Ther Targets*, 2003, 7(4), 485-94.
86. Principles of cell biology. [www.mun.ca](http://www.mun.ca), pristupljeno 5.7.2017.
87. Quirce S, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Anticholinergics for Treatment of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(2), 84-93.
88. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3), 676-681.
89. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. U: Rang and Dale's Pharmacology. London, Elsevier Churchill Livingstone, 2012, str. 336-346.
90. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, West CP. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3), 724-729.
91. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert review of clinical immunology*, 2016, 12(5), 521-530.
92. Rau JL, Restrepo RD, Deshpande V. Inhalation of single vs multiple metered-dose bronchodilator actuations from reservoir devices. An in vitro study. *Chest*, 1996, 109(4), 969-974.
93. Raveendran AV. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, 74-84.
94. Restrepo RD. Use of Inhaled Anticholinergic Agents in Obstructive Airway Disease. *Respiratory Care*, 2007, 52(7), 833-851.
95. Saguil A, Garcia D. Safety of long-acting beta agonists in adults with asthma. *Am Fam Physician*, 2014, 90 (7), 453-454.
96. Salmeterol, 2017. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), pristupljeno 12.4.2017.

97. Sari N, Osman M. The effects of patient education programs on medication use among asthma and COPD patients: a propensity score matching with a difference-in-difference regression approach. *BMC Health Services Research*, 2015, 15:332.
98. Sažetak opisa svojstava lijeka. Cinqaero 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, reslizumab, 2016. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), pristupljeno 26.4.2017.
99. Sažetak opisa svojstava lijeka. Duohal 25 mikrograma / 250 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija, 2015. [www.halmed.com](http://www.halmed.com), pristupljeno 12.4.2017.
100. Sažetak opisa svojstava lijeka. Montelukast Genera 5 mg tablete za žvakanje, 2015. [www.halmed.com](http://www.halmed.com), pristupljeno 15.4.2017.
101. Sažetak opisa svojstava lijeka. Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju, mepolizumab, 2015. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), pristupljeno 26.4.2017.
102. Senna G, Bilò MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, Dama AR. Tolerability of Three Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors, Meloxicam, Celecoxib and Rofecoxib in NSAID-sensitive Patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004, 36 (6), 215-218.
103. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Molecular and Functional Characteristics. *Pharmacology*, 2010, 85, 336–349.
104. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(4), 773-786.
105. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, Dharmage SC. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(1), 109-123.
106. Tanaka Y, Horinouchi T, Koike K. New insights into  $\beta$ -adrenoceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2005, 32 (7), 503–514.
107. Theophylline toxicity, 2016 [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com), pristupljeno 22.6.2017.
108. Theophylline, 2017. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), pristupljeno 22.6.2017.
109. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2012, 6, 27–40.
110. Turkalj M, Erceg D. Terapijski pristup astmi u djece. *Medicus*, 2013, 22(1), 49-56.
111. van der Velden VHJ. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators of Inflammation*, 1998, 7, 229–237.
112. Vitamin D reduces the rate of severe asthma attacks, 2016., <http://www.pharmaceutical-journal.com>, pristupljeno 10.12.2016

113. Vrbica Ž. Uloga antagonista leukotrijenskih receptora u liječenju astme. *Medicus*, 2013, 22(1), 21-24.
114. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 16,(5).
115. West JB. Ventilation. U: Pulmonary Pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins, West Camden Street, Baltimore, 2013, str 3-16.
116. West LM. Long-acting beta2- adrenoreceptor agonists: salmeterol and formoterol. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, 2008, 14, 11-14.
117. Widdicombe JG, Pack RJ. The Clara cell. *Eur J Respir Dis*, 1982, 63(3), 202-220.
118. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, Chowdhry VK, Favro D, Lanfear DE, Pladevall M. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid non-adherence. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2011, 128(6), 1185-1191.
119. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the Lung Handles Drugs: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1, 356–363.
120. Yeatts K, Sly P, Shore S, Weiss S, Martinez F, Geller A, Bromberg P, Enright P, Koren H, Weissman D, Selgrade M. A Brief Targeted Review of Susceptibility Factors, Environmental Exposures, Asthma Incidence, and Recommendations for Future Asthma Incidence Research. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(4), 634–640
121. Zileuton. [www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) pristupljeno 26.6.2017.

## 7. Sažetak/Summary

### Sažetak

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva izrazito komplicirane etiologije, karakterizirana varijabilnim i ponavljajućim simptomima. Glavne karakteristike astme su opstrukcija i upala dišnih puteva te bronhalna preosjetljivost. Astma je jedna od najvažnijih kroničnih bolesti na svijetu te je veliki teret za zdravstveni sustav i svjetsku ekonomiju. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama, godišnje se na astmu potroši oko 56 milijardi dolara. To je najčešća dječja kronična bolest. Nastanak i razvoj astme te odgovor bolesti na terapiju uvjetovan je brojnim okolišnim i genetskim čimbenicima. Ovisno o pokretaču napadaja astme postoje 2 glavna tipa astme. To su ekstrinzična (alergijska, atopična) i intrinzična (idiosinkratična, neatopična) astma. U patofiziologiji astme sudjeluju brojne vrste stanica imunskog sustava te strukturne stanice dišnog sustava i medijatori upale koje te stanice stvaraju. Dijagnoza astme temelji se na anamnezi, prisutnosti glavnih simptoma i fizikalnom pregledu te se potvrđuje testovima plućne funkcije.

Farmakološka terapija astme uključuje liječenje akutnih egzacerbacija i kontrolu kroničnih simptoma. Prema trenutno prihvaćenim smjernicama, terapija astme je stupnjevita te uključuje 5 koraka. Lijekovi za liječenje astme se mogu podijeliti u dvije skupine. To su brzodjelujući lijekovi koji djeluju kao bronhodilatatori te temeljni lijekovi koji djeluju protuupalno. Većina lijekova za astmu se primjenjuje inhalacijskim putem radi bržeg nastupa djelovanja i manjeg rizika nastanka sistemskih nuspojava. Inhalacijski kortikosteroidi su najvažnija temeljna terapija u svim dobnim skupinama jer su najučinkovitiji u liječenju trajne astme. Sistemski kortikosteroidi se najčešće primjenjuju u terapiji egzacerbacija. Agonisti  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora dijele se na brzodjelujuće i dugodjelujuće. Salbutamol je glavni lijek za simptomatsku terapiju astme. Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti se uvijek primjenjuju u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima. Antagonisti muskarinskih receptora, modifikatori leukotriena, teofilin i kromoni se uglavnom ne primjenjuju kao samostalna terapija astme već kao dodatna terapija kada se uspješna kontrola bolesti ne može postići inhalacijskim kortikosteroidima. Monoklonska protutijela koriste se za liječenje određenih fenotipova teške refraktorne astme koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i drugim temeljnim lijekovima. Monoklonska protutijela koja se koriste u liječenju astme su omalizumab (anti-IgE) te mepolizumab i reslizumab (anti-IL5).

## Summary

Asthma is a chronic disease of airways. It has very complex etiology and it is characterised by variable and occurring symptoms. Main characteristics of asthma are obstruction and inflammation of airways and bronchial hyperresponsiveness. Asthma is a great economic burden for the healthcare and world economy. Only in the United States, the total cost of asthma to society was \$56 billion. It is the most common chronic disease in children. Development of asthma and response of asthma to therapy is influenced by many environmental and genetic factors. Depending on the trigger asthma can be divided into extrinsic (allergic) and intrinsic (non-allergic). The pathophysiology of asthma involves inflammatory and structural cells of the airways and mediators these cells create. Diagnosis of asthma is based on patient anamnesis, physical examination and pulmonary function testing.

Therapy of asthma includes treating chronic disease and acute exacerbations. Therapy of chronic asthma is stepwise and includes 5 steps. Drugs for treatment of asthma can be divided in short-acting drugs which are bronchodilators and controller drugs which are anti-inflammatory. Drugs for asthma are usually inhaled because of faster onset of action and lower systemic adverse effects. Inhaled corticosteroids are main controller treatment in all age groups because they are most effective in treating chronic asthma. Systemic corticosteroids mostly used as acute asthma treatment.  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists can be short-acting and long-acting. Salbutamol is main drug for symptomatic treatment of asthma. Long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists are always used as add-on treatment with inhaled corticosteroids. Muscarinic receptor antagonists, leukotriene modifiers, theophylline and chromones are rarely used as a singular therapy, they are mostly used as add-on therapy when disease can't be controlled with inhaled corticosteroids alone. Monoclonal antibodies are used for treatment of refractory phenotypes of asthma that can't be treated with corticosteroids and other add-on drugs. Monoclonal antibodies for treatment of asthma are omalizumab (anti-IgE), mepolizuma and reslizumab (anti-IL5).



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ASTME S OSVRTOM NA LIJEČENJE U DJEČJOJ POPULACIJI

Denis Valečić

#### SAŽETAK

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva izrazito komplicirane etiologije, karakterizirana varijabilnim i ponavljajućim simptomima. Glavne karakteristike astme su opstrukcija i upala dišnih puteva te bronhalna preosjetljivost. Astma je jedna od najvažnijih kroničnih bolesti na svijetu te je veliki teret za zdravstveni sustav i svjetsku ekonomiju. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama, godišnje se na astmu potroši oko 56 milijardi dolara. To je najčešća dječja kronična bolest. Nastanak i razvoj astme te odgovor bolesti na terapiju uvjetovan je brojnim okolišnim i genetskim čimbenicima. Ovisno o pokretaču napadaja astme postoje 2 glavna tipa astme. To su ekstrinzična (alergijska, atopična) i intrinzična (idiosinkratična, neatopična) astma. U patofiziologiji astme sudjeluju brojne vrste stanica imunskog sustava te strukturne stanice dišnog sustava i medijatori upale koje te stanice stvaraju. Dijagnoza astme temelji se na anamnezi, prisutnosti glavnih simptoma i fizikalnom pregledu te se potvrđuje testovima plućne funkcije. Farmakološka terapija astme uključuje liječenje akutnih egzacerbacija i kontrolu kroničnih simptoma. Prema trenutno prihvaćenim smjernicama, terapija astme je stupnjevita te uključuje 5 koraka. Lijekovi za liječenje astme se mogu podijeliti u dvije skupine. To su brzodjelujući lijekovi koji djeluju kao bronhodilatatori te temeljni lijekovi koji djeluju protuupalno. Većina lijekova za astmu se primjenjuje inhalacijskim putem radi bržeg nastupa djelovanja i manjeg rizika nastanka sistemskih nuspojava. Inhalacijski kortikosteroidi su najvažnija temeljna terapija u svim dobnim skupinama jer su najučinkovitiji u liječenju trajne astme. Sistemski kortikosteroidi se najčešće primjenjuju u terapiji egzacerbacija. Agonisti  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora dijele se na brzodjelujuće i dugodjelujuće. Salbutamol je glavni lijek za simptomatsku terapiju astme. Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti se uvijek primjenjuju u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima. Antagonisti muskarinskih receptora, modifikatori leukotriena, teofilin i kromoni se uglavnom ne primjenjuju kao samostalna terapija astme već kao dodatna terapija kada se uspješna kontrola bolesti ne može postići inhalacijskim kortikosteroidima. Monoklonska protutijela koriste se za liječenje određenih fenotipova teške refraktorne astme koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i drugim temeljnim lijekovima. Monoklonska protutijela koja se koriste u liječenju astme su omalizumab (anti-IgE) te mepolizumab i reslizumab (anti-IL5).

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 74 stranice, 13 grafičkih prikaza, 12 tablica i 121 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Astma, dječja astma, dijagnoza dječje astme, farmakoterapija astme.

Mentor: **Doc. dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Roberta Petlevski**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Doc. dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THERAPEUTICAL OPTIONS FOR ASTHMA TREATMENT WITH REVIEW OF ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

Denis Valečić

#### SUMMARY

Asthma is a chronic disease of airways. It has very complex etiology and it is characterised by variable and occurring symptoms. Main characteristics of asthma are obstruction and inflammation of airways and bronchial hyperresponsiveness. Asthma is a great economic burden for the healthcare and world economy. Only in the United States, the total cost of asthma to society was \$56 billion. It is the most common chronic disease in children. Development of asthma and response of asthma to therapy is influenced by many environmental and genetic factors. Depending on the trigger asthma can be divided into extrinsic (allergic) and intrinsic (non-allergic). The pathophysiology of asthma involves inflammatory and structural cells of the airways and mediators these cells create. Diagnosis of asthma is based on patient anamnesis, physical examination and pulmonary function testing. Therapy of asthma includes treating chronic disease and acute exacerbations. Therapy of chronic asthma is stepwise and includes 5 steps. Drugs for treatment of asthma can be divided in short-acting drugs which are bronchodilators and controller drugs which are anti-inflammatory. Drugs for asthma are usually inhaled because of faster onset of action and lower systemic adverse effects. Inhaled corticosteroids are main controller treatment in all age groups because they are most effective in treating chronic asthma. Systemic corticosteroids mostly used as acute asthma treatment.  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists can be short-acting and long-acting. Salbutamol is main drug for symptomatic treatment of asthma. Long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists are always used as add-on treatment with inhaled corticosteroids. Muscarinic receptor antagonists, leukotriene modifiers, theophylline and chromones are rarely used as a singular therapy, they are mostly used as add-on therapy when disease can't be controlled with inhaled corticosteroids alone. Monoclonal antibodies are used for treatment of refractory phenotypes of asthma that can't be treated with corticosteroids and other add-on drugs. Monoclonal antibodies for treatment of asthma are omalizumab (anti-IgE), mepolizumab and reslizumab (anti-IL5).

Thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 74 pages, 13 figures, 12 tables and 121 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Asthma, children asthma, diagnosis of children asthma, asthma pharmacotherapy.

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Jelena Filipović-Grčić, Ph.D.** *Full professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Robert Petlevski, Ph.D.** *Associate professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.